

# ACTA

## PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata

# 2.

## 2012

APHGAO 82, (043) 53–92. (2012)





# ACTA PHARMACEUTICA HUNGARICA

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság folyóirata

*Főszerkesztő:*

Noszál Béla, Semmelweis Egyetem, Gyógyszerészi Kémiai Intézet  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 9.  
Tel.: 217-0891;  
E-mail: nosbel@hogyes.sote.hu

*Felelős szerkesztő:*

Zelkó Romána, Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár,  
Gyógyszerügyi Szervezési Intézet,  
1092 Budapest, Hőgyes E. u. 7–9.  
Tel.: 217-0927;  
E-mail: zelrom@hogyes.sote.hu

*A szerkesztőbizottság tagjai:*

Báthori Mária, Erős István, Gunda Tamás, Perjési Pál,  
Tóthfalusi László

*A szerkesztőség címe – Correspondence:*

Acta Pharmaceutica Hungarica  
1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 9.

*A főszerkesztő munkatársa:*

Hankó Zoltán MGYT,  
1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.  
Tel.: 235-0999; fax: 235-0998

---

## TARTALOM

<i>Grezáál Gyula, Vereczkey László: Bioekvivalencia vizsgálat szimulációja kioldódási görbék alapján. .</i>	55
<i>Aigner Zoltán, Szegedi Ádám, Szabadi Viktor, Ambrus Rita, Sovány Tamás, Szabóné Révész Piroska: Kristályosítási eljárások összehasonlító vizsgálata glicin kristályosításánál . . . . .</i>	61
<i>Szabó Andrea, Szabó Barnabás, Balogh Emese, Zelkó Romána, Antal István: Módosított hatóanyagleadású intraartikuláris készítmények . . . . .</i>	69
<i>Kövér Kinga, Mészáros Ágnes: Az osteoporózis és a gyógyszerészi gondozás . . . . .</i>	75
<i>Szakonyi Gergely, Zelkó Romána: Ízfedési lehetőségek szilárd gyógyszerformák esetén . . . . .</i>	81

## CONTENTS

<i>Grezá, Gy., Vereczkey, L.</i> : Simulation of bioequivalence study on the base of dissolution curves. . .	55
<i>Aigner, Z., Szegedi, Á., Szabadi, V., Ambrus, R., Sovány, T., Szabó-Révész, P.</i> : Comparative study of crystallization processes in case of glycine crystallization . . . . .	61
<i>Szabó, A., Szabó, B., Balogh, E., Zelkó, R., Antal, I.</i> : Modified release intra-articular drug delivery systems	69
<i>Kövé, K. , Mészáros, Á.</i> : Osteoporosis and pharmaceutical care . . . . .	75
<i>Szakonyi, G., Zelkó, R.</i> : Taste-masking possibilities in solid dosage forms. . . . .	81

Acta Pharmaceutica Hungarica: [www.mgyt.hu](http://www.mgyt.hu)

„Acta Pharmaceutica Hungarica” a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság tudományos folyóirata  
Kiadja a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16. Telefon: 235-09-99; E-mail: [szerkesztoseg@mgyt.hu](mailto:szerkesztoseg@mgyt.hu)  
**Felelős kiadó: Prof. Dr. Vincze Zoltán**

Előfizethető: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16., belföldi postautalványon vagy átutalással  
az MGYT átutalási számlájára: OTP VIII. kerületi fiók, Budapest, József krt. 33.

MGYT elszámolási számla sz. 11708001–20530530

Adószám: 19000754–2–42

Előfizetési díj egész évre: 5133 Ft + 257 Ft áfa

Megjelenik negyedévenként. Példányszám: 785 db

Tördelőszerkesztő: *Oláh Csaba*

Sokszorosítás: Print Invest Magyarország-H Zrt., 1053 Budapest, Papnövelde út 8. II. em. 26.

Felelős vezető: Ványik László ügyvezető igazgató

## Bioekvivalencia vizsgálat szimulációja kioldódási görbék alapján

GREZÁL GYULA, VERECZKEY LÁSZLÓ

Levelezési cím: grezal.gyula@gmail.hu és vereczkey.laszlo@gmail.com

### Summary

Grezá, Gy., Vereczkey, L.: *Simulation of bioequivalence study on the base of dissolution curves*

A computer method based on the *in vitro* dissolution of drug preparations has been elaborated for the estimation of bioequivalence. The method generates a „dissolution surface” from the parameters of time (X-axis), from pH (Y-axis) and from the dissolved amount (A) in % of the drug. This dissolution surface allows the determination of the general dissolution curve of the test and reference preparations. By supposing that the absorption rate constant is known from the literature, the change of the amount of dissolved drug as the function of time can be determined. On the base of this function the maximum amount of the dissolved drug in the gastrointestinal tract and the AUC can be calculated, and the test/reference ratio can be determined. In the case of linear pharmacokinetics these ratios are identical to the ratios of parameters that can be calculated in the circulation. By generating parameters between the allowed biological limits the dissolved drug – time curves of „volunteers” in the necessary number are created with the randomly generated „residence times” and their confidence intervals can be determined, i.e. on the base of dissolution curves bioequivalence can be estimated.

**Keywords:** *in vitro* dissolution bioequivalence simulation

### Összefoglalás

A szerzők kidolgoztak egy számítógépes szimulációs módszert a bioekvivalencia *in vitro* kioldódási görbék alapján való becslésére. A módszer lényege, hogy a kioldódást háromdimenziós térben ábrázolva (ahol az X- tengely az idő, az Y- tengely a kémhatások, s végül a Z- tengely a kioldódott anyagmennyiség (A) %-ban), a mért kioldódási pontokra feszülő „kioldódási felületet” szerkesztenek, melynek a felhasználásával meghatározzák a tápcsatornában áthaladó készítmény (teszt és referens készítmény) „általános” kioldódási görbéjét. Feltételezve, hogy a vizsgált gyógyszer felszívódási konstansa ismert az irodalomból a tápcsatornában lévő kioldódott anyagmennyiség változása az idő függvényében meghatározható. Ezen függvény alapján a teszt és a referens készítményekre a kioldódott anyagmennyiség-idő görbe maximuma, valamint a görbe alatti terület számítható, így ezekre a teszt/referens arány meghatározható. Lineáris kinetika esetén ezek az arányok a keringési rendszerben ezen paraméterekre számítható arányokkal azonosak. A tápcsatornában megadott biológiai limiteken belül random módon generált – a készítményekre vonatkozó „tartózkodási idővel” megfelelő számú „önkéntes” kioldódott hatóanyag-idő görbéjét hozzák létre, amelyek alapján paraméterként konfidencia intervallum számítható, azaz a kioldódási görbék alapján a bioekvivalencia becsülhető.

**Kulcsszavak:** *in vitro* kioldódás bioekvivalencia szimulálás.

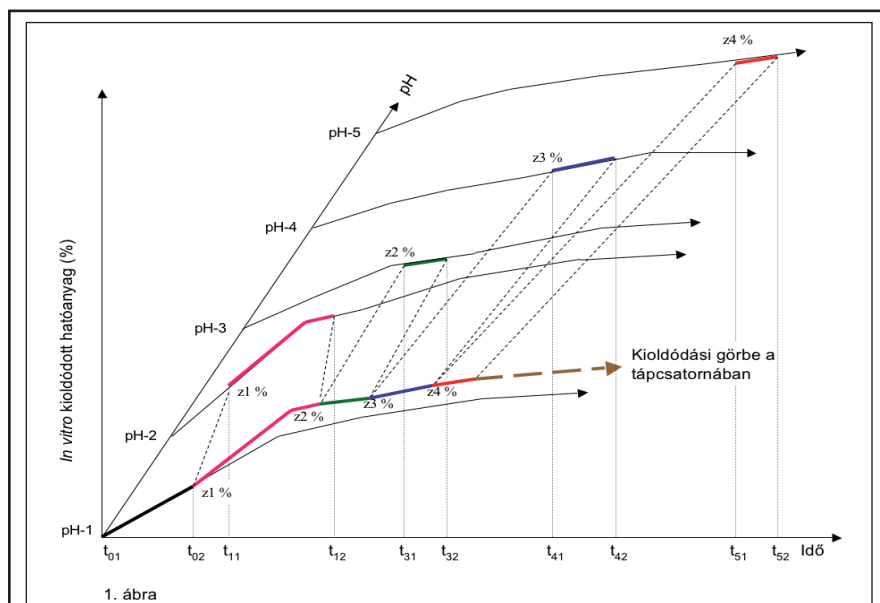
### Bevezetés

Egy gyógyszerkészítményt egy másik – a gyógyszerkönyv által előírt keretek között azonos minőségű és mennyiségű hatóanyagot tartalmazó – gyógyszerkészítménnyel (Teszt – Referens) helyettesíthetőnek tekintünk, amennyiben egészséges önkénteseken végrehajtott vizsgálat során a mért/számított „fő” farmakokinetikai paraméterek (C<sub>max</sub>, AUC) statisztikusan értelmezett eltérése (az önkéntesenként mért értékek arányának (T/R) konfidencia intervalluma) adott korlátok közé esik [1].

A készítmények a hatóanyag (az előbbieken körülírt) azonossága mellett a tömegük döntő hányadát kitevő segédanyagok összetételében különböznek. Ennek a különbözőségnek a következtében a készítményekből a tápcsatornában a ható-

anyag eltérő mennyiségű kioldódása adódhat, így onnan a keringési rendszerbe felszívódó gyógyszer mennyisége a megengedettnél jobban eltérhet.

Ennek a kockázatát az előzetesen végrehajtott (*in vitro*) „kioldódás” vizsgálatokkal lehet csökkenteni. A kioldódás ellenőrzését olyan kémhatású adatokban végzik, amelyekben a készítmények a tápcsatornában végighaladva feltehetően „hosszabb” ideig tartózkodnak, s így ennek alapján képet kapunk az eltérő gyógyszer formációk kioldódási tulajdonságaira. A különböző (semlegestől savasig terjedő) közegekben a készítményenként és pH értékenként többnyire eltérő kioldódási görbék együttes értelmezése (az alkalmazott statisztikai elemzés – F1, F2 értékek – ellenére) sok esetben „nem eléggé megalapozott” döntést eredményez a kioldódás „hasonlóságára” vonatkozóan.



1. ábra: A kioldódási görbe a tápcsatornában

Az alábbiakban kifejtett szimulációs módszer a kioldódási vizsgálatokból nyert információ feldolgozásával az ekvivalenciára vonatkozó döntést megbízhatóbbá teszi. Az eljárás a bioekvivalencia vizsgálat *in vitro* mérésekre történő visszavezetésén alapul.

### A módszer leírása

A kioldódást háromdimenziós térben ábrázolva (ahol az X- tengelynek az idő, az Y- tengelynek a kémhatások, s végül a Z- tengelynek a kioldódott anyagmennyiség (A) %-ban) a mért kioldódási pontokra feszülő „kioldódási felületet” kapunk. (1. ábra). Ennek a „kioldódási felületnek” a felhasználásával meghatározzuk egy a tápcsatornában áthaladó készítmény „általános” kioldódási görbéjét.

A tápcsatorna felépítésének megfelelően a készítmény a szájból a nyelőcsőn át a gyomorba kerül. (Ezen szakasz az itt eltöltött idő rövidsége miatt a kioldódás szempontjából elhanyagolható.) A gyomornedv kémhatása pH 1, és ebben a tartományban a készítmény  $t_{01}$  ideig tartózkodik. Ekkor a tápcsatorna általános kioldódási görbéjének első szakasza a kioldódási felület pH 1-es görbéjének a  $t_{02}$  pontig terjedő szakasza lesz, amely végpontján a kioldódott anyagmennyiség  $z_1\%$ . Ezt követően megkeressük a kioldódási felület pH 2-höz tartozó görbén a  $z_1\%$ -hoz (ennyi már kioldódott az előző folyamatban) tartozó időpontot ( $t_{11}$ ), majd ettől az időponttól  $t_{12}$  időpontig tartó kioldódási szakaszt az általános görbe eddig megszerkesztett részéhez illesztjük. (A  $t_{12}$  időpontig kioldódott  $z_2\%$ .)

Másként fogalmazva pH 2 kioldódási görbéjének egy olyan szakaszát illesztjük az eddig megszerkesztett általános kioldódási görbéhez, amely az általános görbén elért kioldódási %-on ( $z_1\%$ ) kezdődik (a  $t_{11}$  időpontban), és a  $t_{12}$  időpontig tart. A készítmény a pH 3, pH 4 kémhatású közegeken keresztül a nyombélbe kerül, amelyről feltételezzük, hogy a kémhatása pH 5. Az eljárást a fent leírtak alapján folytatjuk a pH 6 és pH 7 kioldó közegeken keresztül a tápcsatorna végéig (pH 7).

Amennyiben az *in vitro* kioldódás vizsgálatnál alkalmazott kioldó közegek a tápcsatorna kioldó közegeinek összetételével megegyeznek, úgy a tápcsatorna általános kioldódási görbéjét „reálisnak” tekinthetjük. Amennyiben a kioldódáshoz használt oldószerek nem elégítik ki ezt a feltételt, úgy a szimuláció nem feltétlenül vezet helyes eredményre.

A tényleges vizsgálatban az önkéntesek a készítmények tápcsatornán történő áthaladásának szempontjából eltérően viselkednek (Más-más tartózkodási idő az egyes bélszakaszokban – kioldódási terekben.) A szimulációban ezt a különbséget a tápcsatorna általános kioldódási görbéjének a felhasználásával az alábbi módon lehet modellezni:

Az többé-kevésbé megmondható, hogy egy szervben egy készítmény (étkezés nélkül) minimum, és maximum mennyi ideig fog tartózkodni. (pl. gyomorban minimum 10, maximum 30 perc, de tetszőleges kombináció kipróbálható). Azután ebben a kijelölt időintervallumban egyenletes eloszlású véletlen függvénnel egy véletlen számot generálunk, és ebben a tartományban ezt az értéket tekintjük a készítmény tartózkodási idejének. (A kijelölt időtartamok a  $t_{11}$ – $t_{12}$  intervallumoknak felelnek meg). Így egy önkéntes „létrehozása” oly módon történik, hogy az általános kioldódási görbe minden szakaszán végrehajtjuk a véletlen szám generálást (az adott szakaszra előírt időkorlátok között, ami természetesen 0 is lehet). Az így képzett számsorozatokból előálló tartózkodási idők írják le egy-egy önkéntest.

E módszer segítségével tetszőlegesen sok, egymástól véletlenszerűen különböző „önkéntest” tu-

dunk generálni, akik tápcsatornájában különböző eloszlásban, különböző mennyiségű hatóanyag oldódik ki a kioldódási vizsgálat adekvátsági szintjén biztosított realitás korlátai között.

A következő lépés az így előállított „önkéntesek” tápcsatornában mérhető hatóanyag mennyiségének a kiszámítása.

Miután egy „önkéntes” esetében ismerjük az „általános” kioldódási görbét, kiszámítható, hogy egy rövid (pl. a jelenleg kifejlesztett szoftverben 6 másodperc) időszak alatt mennyi hatóanyag jut a tápcsatornába. Ezen mennyiségeket folyamatosan kiszámítjuk, majd ismételt, különböző mennyiségű hatóanyag dozírozásának az analógiájára ezt a már a tápcsatornába meglévő mennyiséghez adjuk. Közben az ily módon a tápcsatornába beoldódott hatóanyag folyamatosan szívódik fel a keringési rendszerbe. Mivel a bioekvivalencia vizsgálatokban a referens készítmény kinetikája ismert, így a tápcsatornából a keringési rendszerbe kerülő hatóanyag felszívódásának sebességi állandója becsülhető. Ez a sebességi állandó a tápcsatornából „eltűnő” hatóanyag sebességi állandójával egyenlő. (Ennek az állandónak a pontosságára vonatkozóan a szimuláció nagymértékben robusztus – ami különböző értékekkel történő próbaszámítással, vagy közvetlenül analitikusan is belátható.)

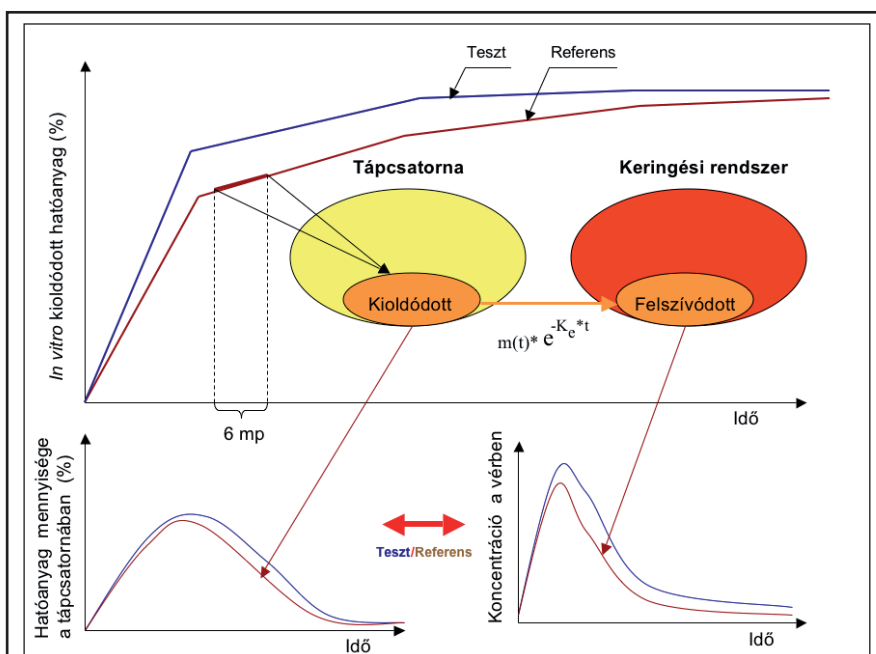
Így a kioldódással a tápcsatornába kerülő (ismételt adagolás 6 másodpercenként) és onnan az ismert sebességi állandóval eltűnő mennyiség számíthatósága folytán a tápcsatornában a hatóanyag mennyisége az idő függvényében leírható (2. ábra).

Mivel a fenti függvény alapján a teszt és a referens készítményekre a kioldódott anyagmennyiség-idő görbe maximuma, valamint a görbe alatti terület számítható, így ezekre a teszt/referens arányt meg tudjuk határozni. Lineáris kinetikát feltételezve (ha a kinetika nem lineáris, akkor a szimuláció nem alkalmazható) a keringési rendszerben mért teszt/referens arányok  $C_{max}$  és AUC esetében a tápcsatornában számított arányoknak felelnek meg. Így megfelelő számú „önkéntest” generálva paraméterenként konfidencia intervallumot tudunk számítani,

azaz a kioldódási görbék alapján bioekvivalenciát tudunk szimulálni.

Az így kapott eredmények megbízhatóságát döntő módon a tápcsatornában történő kioldódás *in vitro* kioldódással történő adekvát leképezése szabja meg. Nagy variabilitású készítmény esetén a kioldódás folyamatát a tápcsatorna adott helyén fennálló – a kioldódás sebességét jelenősen befolyásoló – kioldó közeg összetételének „változatossága” szabja meg. Így a kioldódási feltételek változására érzékeny készítmény esetében a kioldódott hatóanyag időbeli eloszlása nagyon eltérő lehet azonos készítmények esetén is. (Az önkéntesek tápcsatornájában a kimosási idő alatt a kioldó közeg összetétele megváltozhat, valamint egy-egy készítmény adott térrészben – kioldó közegben – való tartózkodási ideje is különböző lehet, amiből adódhat pl., hogy egy készítmény nem ekvivalens önmagával.) Az „adekvát” *in vitro* kioldódási vizsgálattal kiküszöbölhető ez a kontrollálhatatlan bizonytalanság, így a készítmények bioekvivalenciájára vonatkozóan megbízhatóbb döntéshez juthatunk.

Természetesen a modell tovább „finomítható”, hiszen a kioldódás sebessége készítményenként eltérő módon változhat a koncentráció függvényében (a kioldó közeg mennyisége), továbbá a tápcsatorna mechanikailag különböző körülményeitől (bélperisztaltika), amelynek a kioldódás vizsgálatban megfelelő modellje a keverő forgási sebessége. Ezen újabb szempontok a fent ismertetett



2. ábra: A kioldódott hatóanyag mennyiségének változása a tápcsatornában a kioldódás és a keringési rendszerbe történő felszívódás alapján a feltételezett tartózkodási idők függvényében.



I. táblázat

A tesztre és a referensre páronként azonos véletlen számokkal szimulált konfidencia intervallumok  
(Azonos kísérleti feltételek beállítása)

Sorszám	Cmax		AUC	
	alsó	felső	alsó	felső
1.	1.042	1.090	0.846	0.894
2.	1.033	1.086	0.813	0.872
3.	1.024	1.080	0.841	0.896
4.	1.024	1.076	0.806	0.868
5.	1.002	1.058	0.837	0.895
6.	1.030	1.073	0.811	0.871
7.	1.041	1.084	0.833	0.882
8.	1.010	1.068	0.814	0.881
9.	1.051	1.092	0.859	0.912
10.	1.021	1.070	0.826	0.875

eljárással nehézség nélkül beépíthetők a modellbe, viszont egy ilyen szimuláció „információ igénye” (a különböző feltételek között végrehajtott mérések) jóval meghaladja az előző módszer adat-szükségletét. A kioldódási feltételek függvényében nagy variabilitást mutató készítmények esetében a befektetett munka költsége a döntés megbízhatóságának növekedése következtében bizonyára megtérülne.

Amennyiben „nagyon jól” sikerülne a tápcsatorna kioldódási folyamatait modellezni, úgy ezzel a szimuláció megbízhatóságánál fogva a nagy variabilitású készítmények esetében (ahol előfordul, hogy a bioekvivalencia vizsgálat alapján egy készítmény még önmagával sem ekvivalens) a bioekvivalencia vizsgálatnál is megbízhatóbb eredményt szolgáltathatna. (A szimulációval a két készítmény vizsgálati feltételrendszere azonoságának a biztosítása révén – ami *in vivo* nem megvalósítható.)

A bioekvivalencia vizsgálat jelenlegi gyakorlatának két kockázati eleme (egyrészt a tápcsatornában a két készítmény kioldódásának eltérése különbözhet az *in vitro* kimért eltérésektől, másrészt az önkéntesek tápcsatornája különböző „kioldódási tereiben” nem tudjuk kontrolálni - főként nem azonossá tenni - a tartózkodási időket) a készítmények „hasonlóságát” mindkét irányba torzíthatja. Azaz a bioekvivalencia vizsgálat alapján „valójában ekvivalens” készítmények esetén inekvivalenciára következtetünk, és fordítva.

Az ajánlott szimuláció a „hasonlóság” megbízhatóbb megítélését eredményezhetné, költségei pedig a bioekvivalencia vizsgálatához képest több mint egy nagyságrenddel csökkennének.

A bioekvivalencia vizsgálat kockázatát szemlélteti az alábbi, két szimulációs számításból összeállított táblázat.

A felhasznált szimulációs program a kioldó közeg térfogat-változásából, valamint a kioldó közeg

II. táblázat

A tesztre és a referensre páronként eltérő véletlen számokkal szimulált konfidencia intervallumok  
(Eltérő kísérleti feltételek esetén)

Sorszám	Cmax		AUC	
	alsó	felső	alsó	felső
1.	1.003	1.128	0.824	0.943
2.	0.952	1.109	0.807	0.913
3.	0.944	1.078	0.786	0.869
4.	0.995	1.117	0.804	0.892
5.	0.942	1.076	0.811	0.896
6.	1.020	1.156	0.848	0.960
7.	0.930	1.060	0.826	0.916
8.	0.967	1.112	0.846	0.952
9.	1.067	1.283	0.846	0.938
10.	1.017	1.188	0.841	0.944



keverését biztosító lapát fordulatszámának eltéréseiből adódó „kioldódás-változást” is figyelembe veszi.

A mérés fix térfogaton és keverési fordulatszámon történt. A térfogat és fordulatszám változásból adódó eltérések fiktívek - kémiai ismereteken alapuló becslések. („Éles” helyzetben természetesen ezek is mérendők.)

A számítás 25 „önkéntesen” 10 sorozatban történt. (Tehát 250 esetben pH értékenként a tartózkodási időre, a kioldó térfogatra valamint a fordulatszámra a feltételezett tartományokban véletlen számokat generáltunk – külön a teszt, és külön a referens kioldódási görbékre.)

Az első esetben az „önkénteseknek” a teszt és a referens kioldódási görbéihez ugyanazt a véletlen számsort használtuk. Az így számított konfidencia intervallumokat az *I. táblázat* tartalmazza.

A második esetben a teszthez minden „önkéntesnél” a számára az előző szimulációhoz előállított véletlen számsorozatot használtuk, míg a referens kioldódási görbékhöz új véletlen számokat generáltunk. Ennek eredményét a *II. táblázat* tartalmazza.

A táblázatokat összehasonlítva látható, hogy azonos feltételek mellett a két készítmény „stabilan” ekvivalens, a konfidencia intervallum az elfogadást jelentő 0,8 - 1,25 tartományba [1] esik, míg a páronként „eltérő körülmények” közötti futtatásban nem ekvivalens eredmény is előfordul. Tehát a kockázatot a két kezelés között esetenként az önkéntesben beálló – és nem kontrolálható – fiziológiás változás és/vagy a tápcsatornán történő áthaladás különbözősége okozza.

Természetesen az esetszám növelésével a konfidencia intervallum hossza csökken, de így az önkéntesenkénti teszt/referens arányok eloszlásának

centruma közel kerülhet a biztonsági határhoz, így sok önkéntesre a számított arány nem esik a biztonsági határok közé.

Végezetül meg kívánjuk jegyezni, hogy a módszer alapján a bélcsatornában kioldódó és felszívódó anyagmennyiség – idő görbéből becsülhető az az időpont, amikor a bélcsatornában a maximális anyagmennyiség található ( $T_{max}$ ). Ez természetesen nem azonos a plazmában a felszívódás után található  $C_{max}$  idejével, de jó becslést ad arra nézve, hogy a kioldódás sebessége különbözik-e a két készítmény esetében. A 6 másodperces „mintavétel” pontosabb becslést tesz lehetővé, mint az *in vivo* 15-30- 60 perces mintavétel.

### Következtetés

Az ismertetett szimulációs módszer tehát nem a keringésbe jutott anyagmennyiség révén nyilatkozik a biológiai egyenértékűsége vagy különbsége, hanem a tápcsatornában kioldódó gyógyszer mennyiség alapján, ami tulajdonképpen a bioekvivalencia vizsgálatok célja. A módszer lehetővé teszi, hogy az *in vivo* bioekvivalencia vizsgálatok legnagyobb problémáját - az egyes önkéntesekben szükségszerűen fellépő „intraindividuális variabilitást” elkerüljük, mely az un. nagy variabilitású gyógyszerek esetében igen nagyszámú, több mint hatvan önkéntes bevonását is szükségessé teheti [2].

### IRODALOM

1. European Medicines Agency: Guideline on the investigation of bioequivalence, London, UK, January 20, 2010. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/WC500070039.pdf).
2. Tóthfalusi, L., Endrényi L.: J. Pharm. Pharm. Sci. 15, 73-84 (2012).

[Érkezett: 2012. június 14.]



## Kristályosítási eljárások összehasonlító vizsgálata glicin kristályosításánál

AIGNER ZOLTÁN \*, SZEGEDI ÁDÁM, SZABADI VIKTOR, AMBRUS RITA,  
SOVÁNY TAMÁS, SZABÓNÉ RÉVÉSZ PIROSKA

Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös u. 6. – 6720

\* Levelezési cím: aigner@pharm.u-szeged.hu

### Summary

Aigner, Z., Szegedi, Á., Szabadi, V., Ambrus, R., Sovány, T., Szabó-Révész, P.: *Comparative study of crystallization processes in case of glycine crystallization*

In our work, the effect of crystallization methods and their parameters on the particle size, particle size-distribution and roundness were investigated in case of glycine crystallization. Three types of crystallization methods were applied according to the solubility results of the substance.

In case of cooling crystallization, the effect of cooling and stirring rates were investigated. The feeding and stirring rates were changed in the feeding crystallization. In the antisolvent technique, the effect of cycle and amplitude of the sonification were studied on the particle size. A  $3^2$  full factorial design was applied for investigation of the effect of crystallization parameters. The results were analyzed by statistical software.

The particle size distribution and roundness were measured by laser diffraction and light microscopic image analysis systems. The polymorph type of products was investigated by XRPD. The crystallized product morphology was examined using scanning electron microscopy.

We found that the crystallization methods and certain parameters have significant effect on the particle size, particle size distribution. In spite of the modified particle size, morphology, roundness, the polymorph type of the product was the same with the original material.

**Keywords:** glycine, crystallization parameters, cooling crystallization, feeding crystallization, antisolvent crystallization using ultrasound (sonocrystallization), factorial experimental design, determination of particle size distribution, roundness.

### Összefoglalás

Munkánkban egy modell anyag, a glicin kristályosítása során vizsgáltuk a különböző kristályosítási eljárások, ezen belül a kristályosítási paraméterek szemcseméretre, szemcseméret-eloszlásra és a részecskék kerekdedségére gyakorolt hatását. A glicin oldékonysági vizsgálata alapján háromféle kristályosítási eljárást alkalmaztunk.

Hűtési kristályosítás során a hűtés sebességének és a keverés fordulatszámának befolyásoló hatását vizsgáltuk. Rátáplálós technika alkalmazásakor az adagolási sebességet és a keverés fordulatszámát változtattuk. Antisolvens kristályosítás alkalmazásakor az ultrahangozás különböző ciklus- és amplitúdó-értékeinek szemcseméretre gyakorolt hatását tanulmányoztuk. Mindhárom technika esetében  $3^2$  teljes faktoriális tero alapján tanulmányoztuk az eljárás során alkalmazott kísérleti paraméterek befolyását a termék minőségére. A faktoriális kísérlet-tero eredményeit statisztikai program segítségével elemeztük.

Lézerdiffrakciós és fénymikroszkópos képanalizáló módszerekkel határoztuk meg a szemcseméret-eloszlást és kerekdedséget. A kristályosított termékek polimorfiját porröntgen készülékkel ellenőriztük. A kristályosított termékek morfológiáját pásztázó elektronmikroszkóp segítségével vizsgáltuk.

Megállapítottuk, hogy bizonyos kristályosítási módszerek és alkalmazott paraméterek szignifikáns hatással vannak a termék szemcseméretére, szemcseméret eloszlására. A megváltoztatott szemcseméret, morfológia és kerekdedség ellenére a termékek polimorfija azonos a kiindulási anyaggal.

**Kulcsszavak:** glicin, kristályosítási paraméterek, hűtési kristályosítás, rátáplálós kristályosítás, antisolvens kristályosítás ultrahang alkalmazásával (szonokristályosítás), faktoriális kísérlettervezés, szemcseméret-eloszlás meghatározása, kerekdedség.

### Bevezetés

A gyógyszer-hatóanyagok előállításának egyik legfontosabb módszere a kristályosítás. A szilárd gyógyszer-hatóanyagok kristályosítása során meghatározó paraméter a kívánt termék kémiai szerkezete mellett annak szemcsemérete, szemcseméret-eloszlása, illetve ezeknek állandósága [1]. A későbbi felhasználás során különösen fontos ez az elkészült gyógyszer hatékonysága szempontjából. A biológiai hasznosíthatóságot befolyásolja a hatóanyag készí-

ményből történő felszabadulása, ezért az előállítás során figyelembe kell venni, hogy a megfelelő kioldódás milyen szemcseméret határok között jön létre. Napjainkban a kristályosítás során megkövetelt, hogy az előállított kristályok szemcsemérete és szemcseméret-eloszlása lehetőleg a felhasználásuknak közvetlenül megfelelő legyen. A szemcseméret csökkentés (pl. mikronizálás) elhagyható technológiai művelet, ha az előállított hatóanyag eredetileg is a kívánt részecskemérettel rendelkezik. Más esetben (pl. közvetlen tablettapréselesnél) a nagyobb,

izodimenziós részecskék az előnyösek, ebből a szempontból fontos a részecskék kerekdedsége [2, 3].

A vizsgált kristályosítási eljárások némelyikét az iparban széleskörűen alkalmazzák, ilyen az oldatból történő hűtéses illetve rátáplálásos kristályosítás. A hűtéses kristályosítást olyan anyagok előállításánál lehet alkalmazni, ahol az oldékonyság az adott oldószerben erősen hőmérséklet-függő. A rátáplálásos kristályosítás lényege, hogy a kristályosító reaktor alacsony hőmérsékletű, kristályosítandó anyaggal telített kisebb térfogatú oldatot tartalmaz, amelyhez szabályozott, viszonylag nagy sebességgel adagoljuk a forró, ugyancsak telített oldatot. Ez a módszer a hagyományos hűtéses kristályosítással összehasonlítva várhatóan kisebb szemcseméretet eredményez, hiszen nagyobb a túltelítés mértéke. Újabb lehetőségként merül fel az utóbbi években egyre szélesebb körben elterjedt ultrahangos technikák alkalmazása, amelyek segítségével további jelentős szemcseméret csökkenés érhető el [4-7].

A glicin kristályosításával számos közlemény foglalkozik. Ezek egy része szemcseméret csökkentésre törekszik [8], vagy oltókristály hatását vizsgálják a szemcseméret eloszlás változására [9]. Más közleményekben a kristályosítási módszerek polimorf formára gyakorolt hatását vizsgálják [10-13], vagy a pH és különböző aditívek befolyását tanulmányozzák a polimorfia vagy/és a morfológia szempontjából [14-17].

Jelen munkánkban a glicin, mint modell anyag felhasználásával szeretnénk bemutatni a különböző kristályosítási eljárások szemcseméretre és a részecskék kerekdedségére gyakorolt hatását. A glicin a legegyszerűbb kémiai szerkezetű aminosav, jól oldódik vízben, oldékonysága a hőmérséklet emelésével nő. Vízből történő kristályosítása tehát hűtéses kristályosítással kivitelezhető. Abszolút etanolban gyakorlatilag nem oldódik, ez az oldószer antiszolvensként alkalmazható a kristályosítási módszerekben. A különböző irodalmak három polimorf formájának előfordulását írják le [15, 18].

Hűtéses kristályosítás során vizsgáltuk a hűtés sebességének és a keverés fordulatszámanak befolyásoló hatását. A rátáplálásos technika alkalma-

zásakor változtattuk a forró telített oldat adagolásának sebességét és a keverés fordulatszámát. Antisolvens kristályosítás alkalmazásakor az ultrahangozás különböző ciklus- és amplitudóértékeinek szemcseméretre gyakorolt hatását tanulmányoztuk [19].

A szemcseméret-analízist lézerdiffrakciós és fénymikroszkópos képanalizáló berendezésekkel végeztük. A termékek polimorfiaját porröntgen készülékkel ellenőriztük. A morfológiai vizsgálatokhoz pásztázó elektronmikroszkópos felvételeket készítettünk. A kristályosítási paraméterek hatásának vizsgálatához teljes faktoriális kísérlet-tervezést alkalmaztunk, amelynek eredményeit statisztikai program segítségével elemeztük.

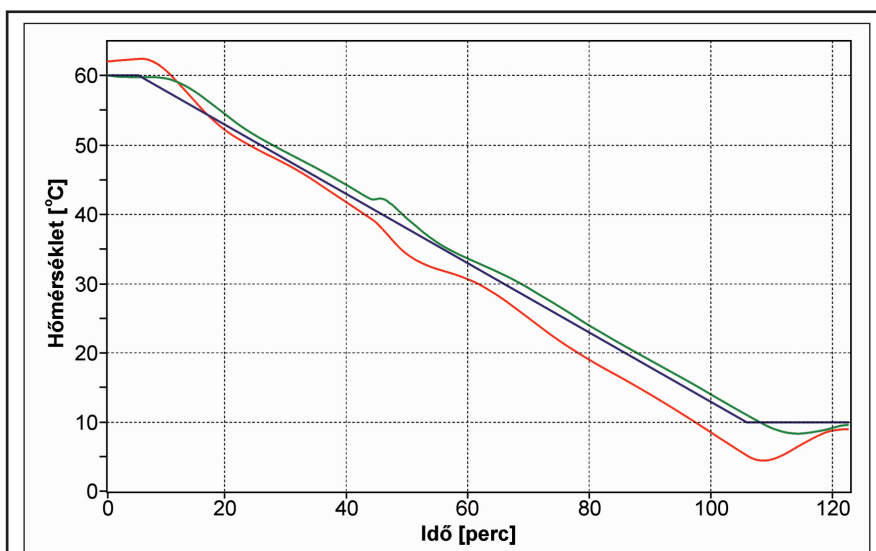
## Kísérleti rész

### Anyagok

A kristályosításhoz alkalmazott glicin (a. r.) és a kicsapószerként használt abszolút etanol (a. r.) a VWR International terméke volt. A glicin oldásához tisztított vizet (Aqua purificata) használtunk (Ph. Hg. VIII). A fénymikroszkópos szemcseméret analízishez a mintákat semleges olajban (Miglyol 812, Sasol Germany GmbH, Németország) szuszpendáltuk. A lézerdiffrakción alapuló szemcseméret vizsgálathoz ugyancsak abszolút etanolt alkalmaztunk.

### Kristályosítási eljárások és faktoriális kísérleti terv

Kristályosítási kísérleteinket Schmitz gyártmá-



1. ábra: Hűtéses kristályosításnál alkalmazott tipikus hűtési profil (kék = programozott hőmérséklet; piros = termosztát hőmérséklet; zöld = kristályosító reaktor hőmérséklet)

nyú 500 ml-es félgömbölyű alsó kialakítású dupla-falú kristályosító reaktorban végeztük (Schmizo AG, Svájc), a szabályozott hűtési profilt számítógép vezérelt Julabo F32 hűtő-fűtő termosztáttal biztosítottuk (Julabo Labortechnik GmbH, Németország, Julabo EasyTemp 2.3e szoftver). A termosztátot a reaktorban elhelyezett, az oldatba merülő Pt 100 hőmérő szabályozta. A kristályosítás közbeni keverést változtatható fordulatszámú IKA Eurostar Digital keverőmotorral hajtott anker típusú keverő biztosította (IKA-Werke GmbH & Co., Németország). Rátáplálós és ultrahang alkalmazásával végzett kristályosításnál a folyadékadagolást ka-

librálnak, változtatható adagolási sebességű Ismatec IP 16 perisztaltikus pumpa végezte (Ismatec SA Labortechnik-Analytik, Svájc). Rátáplálós kristályosításnál az adagolandó folyadék állandó hőmérsékletének biztosítására Thermo Haake C10 termosztátfejjel ellátott P5 típusú termosztátot használtunk (Thermo Haake, Németország). Az ultrahangozást állványra szerelhető, ultrahangozási ciklus és amplitúdó változtatására alkalmas Hielscher UP200S (200W, 24kHz) típusú készülékkel végeztük (Hielscher Ultrasonics GmbH, Németország). A szonotróda hossza 300 mm, átmérője 14 mm volt.

I. táblázat

Faktoriális kísérlettervezés során alkalmazott kísérleti beállítások

Minta	Hűtési sebesség [°C/óra]	Fordulatszám [rpm]	Rátáplálás [ml/h]	UH ciklus	UH amplitúdó [%]
<i>Hűtési kristályosítás</i>					
	$x_1$	$x_2$			
V1	20	100			
V2	20	200			
V3	20	300			
V4	30	100			
V5	30	200			
V6	30	300			
V7	40	100			
V8	40	200			
V9	40	300			
<i>Rátáplálós kristályosítás</i>					
		$x_1$	$x_2$		
R1		120	250		
R2		150	250		
R3		180	250		
R4		120	500		
R5		150	500		
R6		180	500		
R7		120	750		
R8		150	750		
R9		180	750		
<i>Antiszolvens kristályosítás ultrahang alkalmazásával</i>					
				$x_1$	$x_2$
UH2		100		0,3	50
UH3		100		0,3	75
UH4		100		0,3	100
UH13		100		0,6	50
UH14		100		0,6	75
UH15		100		0,6	100
UH10		100		0,9	50
UH11		100		0,9	75
UH12		100		0,9	100
UH16		100		–	–



Hűtéses kristályosításnál lineáris hűtési profilt alkalmaztunk. A glicin oldékonysági görbéje alapján számított mennyiségű anyagot 60 °C-on oldottuk tisztított vízben. Az oldat tömege 500 ml volt. Az előállított oldatból szűréssel távolítottuk el az esetleges mechanikai szennyezéseket. Az így készített telítetthez közeli koncentrációjú oldatot hűtöttük 20, 30 és 40 °C/óra hűtési sebességgel 60 °C-ról 10 °C-ra. A hűtés során folyamatos keverést biztosítottunk 100, 200 és 300 fordulat/perc sebességgel. Az 1. ábra egy tipikus hűtési profilt mutat be, amelyen jól látható a kristályosodás megindulásának hőmérséklete (~ 42 °C-nál).

A rátáplálásos kristályosítás során a kristályosító reaktor 10 °C hőmérsékletű, glicinnel telített, kisebb térfogatú vizes oldatot tartalmazott (150 ml), amelyhez szabályozott, viszonylag nagy sebességgel adagoltuk a 65 °C hőmérsékletű, ugyancsak vízzel készült, telítéshez közeli koncentrációjú glicin oldatot (260 ml). A kristályosító reaktorban eredetileg levő kisebb térfogatú oldat miatt alacsonyabb keverési fordulatszámokat tudtunk alkalmazni (120, 150 és 180 rpm). A forró oldat adagolását 250, 500 és 750 ml/óra sebességgel végeztük.

Az *antiszolvens* kristályosításnál 25 °C-os vizes glicin oldatba (75 ml) adagoltuk meghatározott sebességgel (1 ml/perc) az azonos hőmérsékletű abszolút etanolt (40 ml). Az adagolás közben folyamatos ultrahangozást alkalmaztunk, ahol a ciklust 0,3, 0,6 és 0,9 értékekre állítottuk be (ahol 1,0 jelöli a folyamatos ultrahangozást), az amplitudót 50, 75 és 100 % között változtattuk. A folyamatos keverés fordulatszáma 100 fordulat/perc volt. A vizsgálat közben az állandó 25 °C hőmérsékletet hűtő-fűtő termosztát alkalmazásával biztosítottuk.

A kapott kristályokat szűrőnucson, papírszűrőn választottuk el az anyalúgtól, abszolút etanollal mostuk, majd vákuumszáritóban szárítottuk 40 °C-on 24 órán keresztül (Binder VD-23, Binder GmbH, Németország). A minták tárolása standard körülmények között zárt edényben történt.

A kísérletek végrehajtását 3<sup>2</sup> teljes faktoriális tervezés alapján végeztük, eredményeinket a Statistica for Windows 9.1 (StatSoft Inc. USA) változatával elemeztük. Hűtéses kristályosításnál a hűtési sebesség és a keverés fordulatszáma, rátáplálásos kristályosításnál az adagolási sebesség és a keverés fordulatszáma, míg ultrahang alkalmazásánál a ciklusidő és amplitudó faktorok hatását vizsgáltuk a termék szemcseméretére és kerekdedségére. A két független változó hatását az  $y$  válasz paraméterre a következő általános formá-

ban felírható másodfokú polinom segítségével modelleztük:

$$y = b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 + b_{11}x_1^2 + b_{22}x_2^2 + b_{12}x_1x_2$$

ahol  $x_1$  és  $x_2$  a független változók, a  $b_1$  és  $b_2$  a lineáris, a  $b_{11}$  és  $b_{22}$  a nemlineáris kvadratikus, a  $b_{12}$  pedig az interakciós hatásokat leíró együtthatók,  $b_0$  a tengelymetszet.

A matematikai értékelések során a konfidencia intervallum 95% volt, azaz szignifikánsnak vettük a változást, ha a  $p < 0,05$ . A I. táblázat mutatja be a három különböző kristályosítási módszerrel végzett kristályosításnál alkalmazott alap (0), illetve alsó (-1) és felső (+1) szinteket, valamint a vizsgálatok jelölését.

#### Vizsgálati módszerek

##### Oldékonysági görbe felvétele

A glicin oldékonyság-vizsgálatát kettős falú, 50 ml-es fedett tartályokban végeztük 3-3 párhuzamos mérést végezve, 5 és 60 °C között, 5 °C-os lépésekben. A folyamatos keverést mágneses keverővel biztosítottuk. Az állandó hőmérsékletet Julabo F32 hűtő-fűtő termosztát alkalmazásával állítottuk be. A vizsgálni kívánt hőmérsékletre beállított oldószerhez adagoltuk a glicint mindaddig, amíg az oldat kissé túltelített nem lett. 24 óra folyamatos kevertetés után a szuszpenziós rendszert hagytuk ülepedni, majd a felülúszó tisztájából 1 cm<sup>3</sup> mintát vettünk ki bepárló tálba. Tömegállandóságig való vákuumszáritóban történő szárítás után gravimetriás meghatározást végeztünk. A vizsgálat eredményét tömegszázalékban adtuk meg.

##### Szemcseméret analízis

Fénymikroszkópos vizsgálatokhoz Leica Q500MC Image Processing and Analysis System készüléket használtunk (LEICA Cambridge Ltd., UK). A mért adatok: hosszúság, szélesség, terület, konvex kerület, terület és kerekdedség. Ez utóbbi a következő egyenlet segítségével számolható:

$$\text{Kerekdedség} = \frac{K^2}{4\pi \times T \times 1,064}$$

ahol  $K$  a kerület,  $T$  a terület, 1,064 a digitalizálásnál a sarkok területre gyakorolt hatásának korrigálására szolgáló faktor. Ideális esetben a kerekdedség értéke 1,0. A vizsgálatokhoz a glicin kristályokat semleges olajban (Miglyol 812) szuszpendáltuk.

A lézerdiffrakciós szemcseméret analízist Malvern Mastersizer 2000 készülékkel végeztük (Malvern Instruments Ltd., UK), glicinnel telített abszolút etanollal készített szuszpenzióból, Hydro 2000 SM kis térfogatú diszpergáló egység alkalmazásával. Az eredmények között a  $d(v, 0.1)$ ,  $d(v, 0.5)$ ,  $d(v, 0.9)$  értékeket, mint a térfogat szerinti medián átmérőt és a  $D[4,3]$ -t, a térfogat szerinti eloszlást (De Brouckere átlag) adjuk meg.

#### Porröntgen vizsgálatok

A kristályosított glicin minták porröntgen spektrumait Bruker D8 Advance készülékkel vettük fel (Bruker AXS GmbH, Németország). A mérési paraméterek: Cu  $K\alpha_1$   $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$ ;  $3-50^\circ/2\theta$ ; szűrő: Ni; feszültség: 40 kV; áramerősség: 40 mA; időkonstans: 0,1 s; lépésköz:  $0,007^\circ$ .

#### Pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok

A részecskék morfológiáját Hitachi S4700 pásztázó elektronmikroszkóppal (Hitachi Scientific Ltd., Japán) vizsgáltuk. A megfelelő vezetőképességet arany-palládium bevonat kialakításával biztosítottuk (Bio-Rad SC 502, VG Microtech, UK). A levegő nyomása 1,3–13,0 mPa volt. A felvételek 15 kV nagyfeszültség, 10  $\mu\text{A}$  elektronáram és 0,1 Pa elővákuum beállításával készültek.

#### Eredmények

##### Oldékonysági görbe

Az oldékonysági görbe felvétele után megállapítható, hogy a glicin oldékonysága vízben nagymértékben függ a hőmérséklettől. A mérési adatok alapján számolható az adott hőmérsékletű oldat

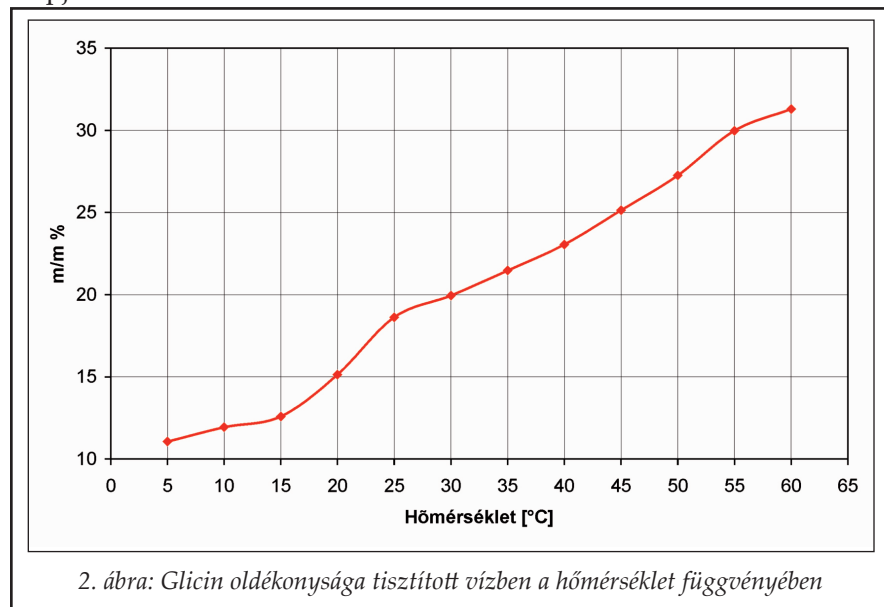
telítéséhez szükséges anyagmennyiség, illetve a hűtési kristályosítás során az elvi kitermelés. A glicin oldékonysága abszolút etanolban rendkívül alacsony ( $< 1 \text{ mg/ml}$ ), ezért alkalmas antiszolvens kristályosítás és a lézerdiffrakciós szemcseméret-analízis kivitelezéséhez. A glicin vízben felvett oldékonysági görbáját a 2. ábrán mutatjuk be.

##### Szemcseméret analízis és kerekdedség

A fénymikroszkópos és lézerdiffrakciós szemcseméret-analízis eredményeit a II. táblázatban mutatjuk be.

Hűtési kristályosítás esetében a heterogén szemcseméret eloszlás miatt nem lehetett pontosan modellezni a faktorok hatását az ezt leíró paraméterekre (lásd III. táblázat). Tendenciaszerűen annyi látszik, hogy mind a hűtési sebesség, mind a keverés fordulatszámanak növelése csökkentette az átlagos szemcseméretet, hatásuk azonban nem szignifikáns a szemcseméretre vonatkozóan. Az eredmények alapján a szemcsék kerekdedsége független azok méretétől, így a modellezés során az egyes faktorok hatása megfelelően tanulmányozható. Ezen paraméter esetében a szemcseméretnél látottakhoz hasonló tendenciát tapasztaltunk. A legkedvezőbb kerekdedséggel a nagyobb hűtési sebességgel és a nagyobb keverési fordulatszámmal kristályosított termék rendelkezett. Statisztikai vizsgálatok alapján mindkét kísérleti paraméter kerekdedségre gyakorolt hatása (a lineáris hatások és a hűtési sebesség négyzetes hatása) szignifikánsnak bizonyult.

A rátáplálásos kristályosítással előállított termékek szemcsemérete szignifikánsan kisebb volt, mint a hűtési kristályosítás esetében, köszönhetően a nagyobb mértékű túltelítésnek. A fénymikroszkópos vizsgálatoknál csak a két független változó együttes hatása, lézerdiffrakciós meghatározásnál a  $d(v, 0.5)$  és  $D[4,3]$  esetében egyaránt a rátáplálás és keverési fordulatszámanak első hatványa volt szignifikáns hatással a szemcseméretre. A legkisebb szemcseméretű terméket a legnagyobb keverési sebesség és rátáplálási sebesség alkalmazásánál kaptuk, a  $d(v, 0.5)$  értéke kb.  $160 \mu\text{m}$ . A termék kerekdedségét az előállítás paraméterei nem befolyásolták szignifikánsan.





II. táblázat

## Szemcseméret-analízis és kerekdedség értékek

Minta	Fénymikroszkópos vizsgálat		Lézerdiffrakciós vizsgálat			
	Hosszúság [μm]	Kerekdedség	d(v, 0.1) [μm]	d(v, 0.5) [μm]	d(v, 0.9) [μm]	D[4,3] [μm]
<i>Hűtési kristályosítás</i>						
V1	573,44	2,26	199,38	680,69	1356,83	737,71
V2	458,96	2,22	76,31	267,98	533,13	286,23
V3	817,81	2,15	176,61	568,39	1219,07	641,63
V4	590,83	2,04	109,72	430,57	790,54	446,67
V5	649,25	1,76	163,81	379,62	594,70	381,33
V6	353,98	1,74	153,93	378,07	657,70	393,69
V7	420,08	2,11	169,65	670,86	1347,80	723,89
V8	443,75	1,76	195,25	465,16	786,11	479,73
V9	312,92	1,70	142,62	275,14	441,37	283,56
<i>Rátáplálós kristályosítás</i>						
R1	97,50	2,17	147,96	466,18	937,73	512,26
R2	232,18	2,40	128,93	386,13	708,15	405,19
R3	283,89	2,88	100,82	224,07	353,14	226,02
R4	205,69	2,20	132,82	355,71	619,77	368,48
R5	189,84	2,19	82,66	268,87	550,99	304,26
R6	240,43	2,75	84,71	216,25	370,38	123,10
R7	156,64	2,07	117,94	335,05	577,19	342,82
R8	138,06	2,41	52,42	192,13	417,82	215,84
R9	132,25	2,12	58,20	159,14	286,62	167,46
<i>Antiszovalens kristályosítás ultrahang alkalmazásával</i>						
UH2	114,44	2,02	55,41	126,64	227,31	134,45
UH3	112,77	1,99	66,65	159,91	302,58	173,67
UH4	124,08	1,84	74,07	172,05	354,98	195,33
UH13	86,77	1,71	69,45	151,60	279,33	163,93
UH14	97,97	1,66	58,75	138,86	312,35	166,60
UH15	76,51	1,76	59,64	139,80	304,58	165,10
UH10	84,85	1,62	37,85	85,30	165,79	94,15
UH11	95,23	1,59	45,82	97,90	185,78	107,46
UH12	55,48	1,72	33,75	82,15	175,25	94,36
UH16	139,66	2,19	95,72	232,02	474,20	261,21

Az *antiszovalens* kristályosítást először ultrahang alkalmazása nélkül végeztük, hogy összehasonlítsa alap legyen az ultrahang használata által okozott szemcseméret-csökkentő hatás és a kerekdedségre gyakorolt befolyás összevetésére (UH16 minta). A termék szemcsemérete és kerekdedsége a rátáplálós kristályosítás termékeivel volt összehasonlítható. Ehhez a kiindulási termékhez képest az ultrahang alkalmazása jelentős szemcseméret csökkenést eredményezett, egyben növelte a kerekdedséget is, azaz kedvezőbb morfológiai tulajdonságot eredményezett. Mind a fénymikroszkópos, mind a lézerdiffrakciós technikánál, az ultrahangozás ciklusának növelése volt szignifikáns hatással a szemcseméret és a kerekdedség

csökkentésére, az amplitudó változtatása nem befolyásolta szignifikánsan ezeket a paramétereket (III. táblázat).

A különböző kristályosítási eljárások során kapott termékek lézerdiffrakciós szemcseméret-analízis eredményeit (legnagyobb és legkisebb d(v, 0.5) értékű termékek) a 3. ábrán mutatjuk be.

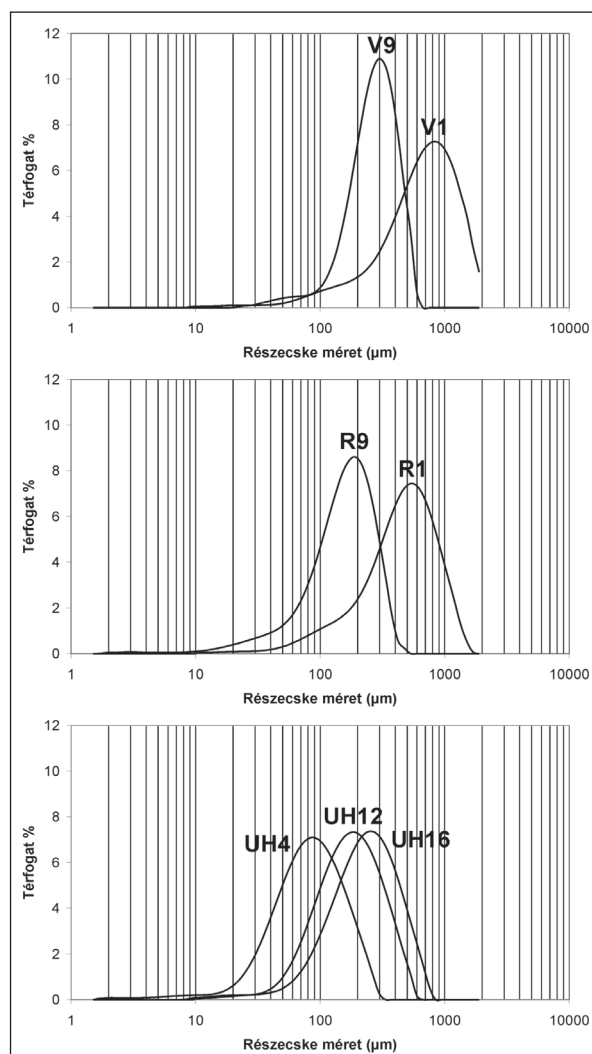
*Porröntgen vizsgálatok*

Vizsgálataink során felvettük a kiindulási anyag és az összes kristályosítás során kapott minta porröntgen diffraktogramját. Megállapítottuk, hogy a diffraktogramok megegyeznek, az anyagra jellemző csúcsok azonos 2θ értékeknél találhatók, kisebb eltérések csak a relatív intenzitásokban ta-

III. táblázat

Statistikai vizsgálat eredményei

Minta	Függő változó	Polinom függvény *	R <sup>2</sup>
V	hosszúság	$y=513,45-112,24x_1-16,61x_2+13,43x_1^2+2,91x_2^2-87,88x_1x_2$	0,541
V	kerekdedség	$y=1,97-0,18x_1-0,14x_2-0,09x_1^2-0,04x_2^2-0,08x_1x_2$	0,973
V	d(v, 0.5)	$y=457,39-17,65x_1-93,42x_2-45,98x_1^2-64,85x_2^2-70,86x_1x_2$	0,657
V	D[4,3]	$y=486,05-29,73x_1-98,23x_2-59,11x_1^2-77,71x_2^2-86,06x_1x_2$	0,687
R	hosszúság	$y=186,39+32,62x_1-31,28x_2+0,23x_1^2+19,20x_2^2-52,44x_1x_2$	0,910
R	kerekdedség	$y=2,36+0,22x_1-0,14x_2-0,01x_1^2+0,02x_2^2-0,17x_1x_2$	0,802
R	d(v, 0.5)	$y=289,28-92,91x_1-65,01x_2-5,18x_1^2-6,75x_2^2+16,55x_1x_2$	0,943
R	D[4,3]	$y=296,16-117,83x_1-69,58x_2+9,20x_1^2-23,16x_2^2+27,72x_1x_2$	0,971
UH	hosszúság	$y=94,23-19,29x_1-5,00x_2-5,36x_1^2+5,82x_2^2-9,75x_1x_2$	0,971
UH	kerekdedség	$y=1,77-0,15x_1-0,01x_2-0,04x_1^2-0,16x_2^2+0,07x_1x_2$	0,941
UH	d(v, 0.5)	$y=128,25+32,21x_1+5,08x_2+11,38x_1^2+2,98x_2^2-12,14x_1x_2$	0,938
UH	D[4,3]	$y=143,89-34,58x_1+10,38x_2+15,99x_1^2+4,01x_2^2-15,17x_1x_2$	0,971

\* szignifikáns faktorkok aláhúzással jelölve, valamennyi szignifikáns hatásra nézve a  $p < 0,029$ 

3. ábra: Különbö zö kristályosítási eljárásokkal kapott szemcseméret-eloszlási görbék  
(V = hűtéses kristályosítás; R = rátáplálásos kristályosítás; UH = antiszolvens kristályosítás ultrahang alkalmazásával)

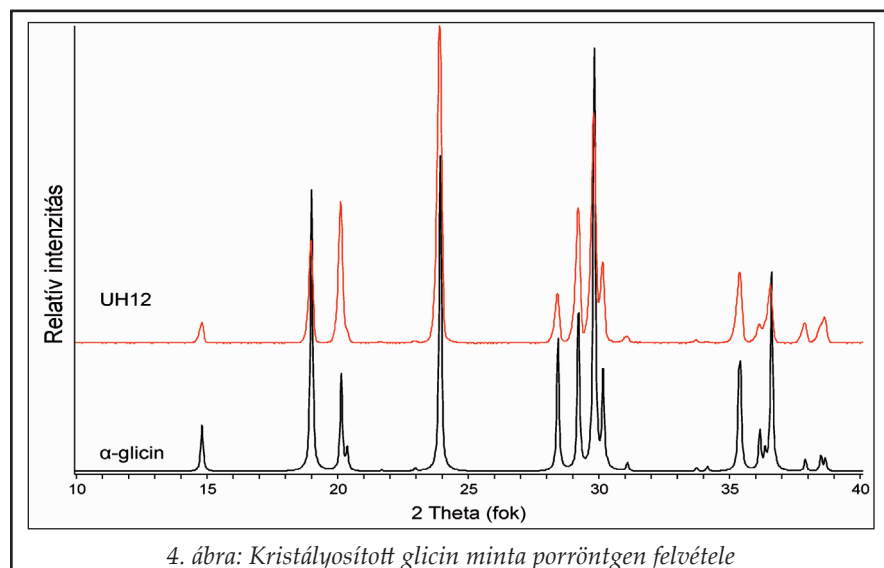
pasztalhatók, tehát az alkalmazott kristályosítási módszerek nem változtatják meg az agyag kristályszerkezetét. Vizsgálati eredményeinket összehasonlítottuk a *Cambridge Structural Database*-ben (The Cambridge Crystallographic Data Centre, UK) található kü lönbö zö polimorf módosulatok spektrumával. Ezek alapján az általunk alkalmazott anyag és a kristályosítással elő állított termékek a glicin  $\alpha$  polimorfjának felelnek meg. A 4. ábrán a legkisebb szemcsemérettel rendelkező termék (UH12) és az adatbázisból származó  $\alpha$ -glicin porrántgen-spektrumát mutatjuk be.

#### Pásztázó elektronmikroszkópos vizsgálatok

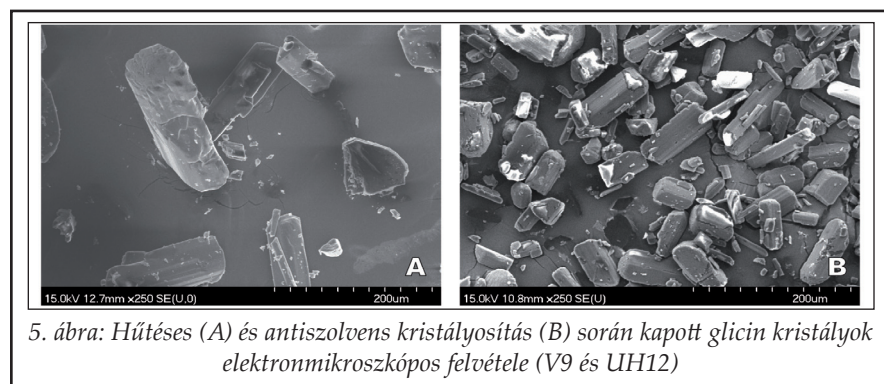
Az 5. ábrán a hűtéses és antiszolvens kristályosítással elő állított termékek pásztázó elektronmikroszkópos felvételeit mutatjuk be (V9 és UH12). A hűtéses kristályosítás során szabálytalan alakú, lekerekített, durvább felszí nű, törede zett kristályokat kaptunk. A részecskék mérete változó, nagyobb szemcsenagysá gú (200  $\mu\text{m}$ , vagy nagyobb). Az ultrahangozott, antiszolvens technológiával kinyert kristályok lényegesen kisebb szemcsenagysággal rendelkeztek, a vizsgált minta esetében 20 és 120  $\mu\text{m}$  közötti szemcséket detektáltunk, amelyek felszí ne lényegesen simább a hűtéses kristályosítással elő állított termékekhez képest. Alakjuk anizodimenziós, tetragonális forma.

#### Következtetések

Kristályosítási vizsgálataink alapján megállapítottuk, hogy a glicin szemcseméret-csökkentésében jelentős szerepe van az alkalmazott kristályosítási módszernek. Faktoriális kísérlettervezés során meghatároztuk azokat a paramétere ket, amelyek az



4. ábra: Kristályosított glicin minta porröntgen felvétele



5. ábra: Hűtéses (A) és antizsolvens kristályosítás (B) során kapott glicin kristályok elektronmikroszkópos felvétele (V9 és UH12)

alapján megadhatók azok a kristályosítási paraméterek, amelyek a kívánt szemcseméretű termék előállítására alkalmasak.

\*\*\*

A TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005 azonosító számú, „Kutatóegyetemi Kiválósági Központ létrehozása a Szegedi Tudományegyetemen” című projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai Regionális Fejlesztési Alap társfinanszírozásával valósul meg.

#### IRODALOM

1. Farkas, B., Révész, P.: Kristályosítástól a tablettázásig. Universitas, Szeged, 2007.
2. Szabó-Révész, P., Hasznos-Nezdei, M., Farkas, B., Göcző, H., Pintye-Hódi, K., Erős, I.: J. Cryst. Growth. 237-239, 2240-2245 (2002).
3. Szabó-Révész, P., Göcző, H., Pintye-Hódi, K., Kása, P. jr, Erős, I., Hasznos-Nezdei, M., Farkas, B.: Powder Technol. 114, 118-124 (2001).
4. Ruecroft, G., Hipkiss, D., Ly, T., Maxted, N., Cains, P. W.: Org. Process Res. Dev. 9, 923-932 (2005).
5. Miyasaka, E., Kato, Y., Hagisawa, M., Hirasawa, I.: J. Cryst. Growth. 289, 324-330 (2006).
6. Li, H., Wang, J., Bao, Y., Guo, Z., Zhang, M.: J. Cryst. Growth. 247, 192-198 (2003).
7. Ambrus, R., Amirzadi, N. N., Aigner, Z., Szabó-Révész, P.: Ultrason. Sonochem. 19, 286-291 (2012).
8. Louhi-Kultanen, M., Karjalainen, M., Rantanen, J., Huhtanen, M., Kallas, J.: Int. J. Pharm. 320, 23-29 (2006).
9. Lung-Somarriba, B. L. M., Moscote-Santillan, M., Porte, C., Delacroix, A.: J. Cryst. Growth. 270, 624-632 (2004).
10. Doki, N., Yokota, M., Kido, K., Sasaki, S., Kubota, N.: Cryst. Growth. Des. 4, 103-107 (2004).
11. Ferrari, E. S., Davey, R. J., Cross, W. I., Gillon, A. L., Towler, C. S.: Cryst. Growth. Des. 3, 53-60 (2003).
12. Dang, L., Yang, H., Black, S., Wei, H.: Org. Process Res. Dev. 13, 1301-1306 (2009).
13. Tóth, J., Kardos-Fodor, A., Halász-Péterfi, S.: Chem. Eng. Process. 44, 193-200 (2005).
14. Li, L., Lechuga-Ballesteros, D., Szkuldarek, B. A., Rodríguez-Hornedo, N.: J. Colloid. Interf. Sci. 168, 8-14 (1994).
15. Mu, Y.-D., Xiao, F., Zhang, R.-J., Li, H.-Y., Huang, W., Feng, X.-S., Liu, H.-G.: J. Cryst. Growth. 284, 486-494 (2005).
16. Srinivasan, K., Arumugam, J.: Opt. Mater. 30, 40-43 (2007).
17. Yang, X., Lu, J., Wang, X.-J., Ching, C.-B.: J. Cryst. Growth. 310, 604-611 (2008).
18. Zaccaro, J., Matic, J., Myerson, A. S., Garetz, B. A.: Cryst. Growth. Des. 1, 5-8 (2001).
19. Nowee, S. M., Abbas, A., Romagnoli, J. A.: Chem. Eng. Sci. 63, 5457-5467 (2008).

egyres kristályosítási eljárások esetében szignifikáns hatással voltak a termék átlagos szemcseméretére és kerekdedségére, hiszen mindkét paraméter fontos a kristályos anyag további feldolgozása, feldolgozhatósága szempontjából. Rátáplálásos kristályosításnál a keverés és rátáplálás sebességének növelése, antizsolvens kristályosításnál az ultrahangozás ciklusa bizonyult szignifikáns hatásúnak a termék szemcseméret-csökkentésére. A kerekdedséget hűtéses kristályosításnál mind a keverés, mind a hűtés sebességének növelése, antizsolvens kristályosításnál – a szemcseméretrehez hasonlóan – az ultrahangozás ciklusának növelése csökkentette szignifikánsan. A porröntgen vizsgálatok igazolták, hogy az alkalmazott kristályosítási eljárások nem változtatják meg a glicin kristályszerkezetét, mind a kiindulási anyag, mind a kristályosított termék  $\alpha$ -glicin. Pászta- és elektronmikroszkópos és fénymikroszkópos vizsgálataink során azonban azt tapasztaltuk, hogy a kristályosítással előállított szemcsék morfológiai megjelenése, habitusa, kerekdedsége függ az alkalmazott kristályosítási eljárástól és kristályosítási paramérektől. Megállapítjuk, hogy vizsgálati eredményeink

## Módosított hatóanyagleadású intraartikuláris készítmények

SZABÓ ANDREA<sup>1</sup>, SZABÓ BARNABÁS<sup>2</sup>, BALOGH EMESE<sup>3</sup>,  
ZELKÓ ROMÁNA<sup>2</sup>, ANTAL ISTVÁN<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>DocMorris Apotheke Neustadt, Mainz, Németország, Kreyssigstr. 19. D-55118

<sup>2</sup>Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet, Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9. H-1092

<sup>3</sup>Semmelweis Egyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszerészeti Intézet, Budapest, Hőgyes Endre u. 7. H-1092

\*Levelezési cím: antist@gytk.sote.hu

### Summary

### Összefoglaló

Szabó, A., Szabó, B., Balogh, E., Zelkó, R., Antal, I.:  
**Modified release intra-articular drug delivery systems**

Beside the many advantages of intraarticular formulations (e.g. the systemic side effects are kept away), there is a big drawback. During the injections, there is the risk for infection therefore the number of injections in a year should be reduced. Also a long-term drug exposure should be achieved with an injection, and if it is possible, a combination of active ingredients should be used. At present there are only formulations with hyaluronic acid or glucocorticoid on the market. One of these formulations, a liposomal preparation, is of sustained drug release. Many different active ingredients could have a long-term drug exposure with carrier systems like micro- and nanoparticles, liposomes, hydrogels and physically activated delivery systems (thermoresponsive or magnetically modulated). The present paper gives an overview about these carrier systems, the novel scientific results and the aim of the future researches, as well.

**Key-words:** intra-articular, modified release, micro- and nanoparticles, liposomes, hydrogels

Az intraartikuláris készítmények számos előnye mellett nagy hátránya az injektlás során bekövetkező fertőzés veszélye. Ennek elkerülésére az évente beadott injekciók számának csökkentése nyújt lehetőséget. Ezért egy-egy intraartikuláris injekcióval hosszan tartó hatáskifejtést kell elérni, lehetőség szerint több hatóanyag kombinációjával. Jelenleg csak hialuronsavas vagy glükokortikoidos készítmények vannak forgalomban. Közülük csak egy liposzómás készítmény rendelkezik nyújtott hatóanyag-leadással. A különböző típusú hatóanyagokat mikro- és nanoszemcse, liposzóma, hidrogél vagy fizikai úton aktivált terápiás rendszerek (termoreszponzív vagy mágnesesen modulált) formájában lehet nyújtott hatásúvá tenni. Jelen közlemény összefoglalást ad ezekről a hordozórendszerekről, az eddig elért tudományos eredményekről, illetve a jövőbeli kutatások céljáról.

**Kulcsszavak:** intraartikuláris, módosított hatóanyagleadás, mikro- és nanoszemcsék, liposzómák, hidrogélek

### 1. Bevezetés

Az Acta Pharmaceutica Hungarica 2011/2. számában jelent meg a szerzők „Reumás megbetegedések kezelése intraartikuláris készítménnyel” című közleménye, melyben a reumás ízületi megbetegedések élettani hátterét, a jelenlegi és jövőbeli terápiás lehetőségeiket, valamint azok előnyeit és hátrányait foglalták össze [1]. Az ízületi folyadékterek összetétele a vérszérumhoz nagyon hasonló és a keringéssel folyamatos kapcsolatban állnak, mégis szisztémás gyógyszeres terápiájuk nehezen megoldható, a szervezet feleslegesen nagy terhelésével jár [2]. A szisztémás, de legtöbbször nem invazív terápiák ugyan a betegek számára kényelmesebb beviteli formák, azonban az invazív, intraartikuláris terápia

hosszú távon kevesebb egészségkárosodással jár, hiszen alkalmazásával jelentősen csökkenthetők a szisztémás (legtöbbször emésztőrendszeri, vese-, keringési) mellékhatások [3]. Sok hatóanyag csak lokális bevitellel alkalmazható, mert a szinoviális membránon való rossz átjutási tulajdonságaik miatt extrém magas szérumszintet kellene biztosítani a kívánt hatás eléréséhez. Az intraartikuláris adagolás további előnye, hogy a hatóanyag a beadás után szinte azonnal hatékony koncentrációban van jelen az ízületi folyadékban (az ún. szinoviában). Jelen tanulmány e cikk folytatásának tekinthető, az intraartikuláris gyógyszeres terápia fontos problémájáról, a hatóanyagleadás módosításának lehetőségeiről kíván áttekintést adni az előzőekben megismert intraartikuláris formulációk esetében.



## 2. A módosított hatóanyagleadás előnyei intraartikuláris formulációkban

Az intraartikuláris alkalmazás során fennáll a fertőzés veszélye, amely a többszöri adagolásnál az alkalmazott injekciók számával arányosan nő [4]. A fertőzés kockázatát, az előírások betartása, steril komponensek használata, a beadás helyének alapos fertőtlenítése csökkenti [5]. Szintén csökkenti a fertőzésveszélyt, a steril, ún. „pre-filled” injekciók használata, ezáltal a terápia egyes kritikus lépései – például a készítmény ampullából injekciós fecskendőbe való felszívása – elkerülhetőek [6]. Az ismételt adagolás ugyanakkor bizonyos nehezen hozzáférhető ízületek terápiájában is problémát jelenthet. Majdnem minden harmadik térd-ízületbe adott injekció beadása pontatlan [7], amivel a beteg feleslegesen, állapotának javítása nélkül tesztük ki az invazív terápia kellemetlenségének, csökkenve a terápiával való együttműködését. A kutatások célja nyújtott hatású készítmények fejlesztése, ezzel a gyógyuláshoz, illetve a tünetmentes állapot megőrzéséhez szükséges injekciók számának csökkentése, illetve a diffúziós készség megnövelése a célszövetbe [8], mind az egy hatóanyagot, mind pedig a hatóanyag-kombinációkat tartalmazó formulációk esetén. Jelenleg csak glükokortikoidos és hialuronsavas készítmények vannak forgalomban, oldatos illetve szuszpenziós formában, melyek hatása túlságosan rövid ideig tart [9]. A teljes ízületi folyadék átlagosan kétóránként megújul, ennek ismeretében a nemszteroid gyulladáscsökkentők (*Non-steroidal Anti-inflammatory Drug* – NSAID) használata során mérhető, maximálisan 1-5 órás tartózkodási idő is jó eredménynek tekinthető [10]. A hialuronsav akár 38 órán át a szinoviális folyadékban marad [11], de ez is elhanyagolható tartózkodási idő, a sokszor éves léptékben mérhető terápiához képest. Megfelelően hosszú hatás nano- vagy mikroszemcsés formulációval, liposzómás szállítórendszerek alkalmazásával, hidrogélekkel vagy aktivált (termoreszponzív, mágneses) készítményekkel érhető el, a következő fejezetekben, az ezekkel kapcsolatos kutatási eredményeket foglaltuk össze.

## 3. Módosított hatóanyagleadású intraartikuláris készítmények összetevői

### 3.1 Hatóanyagok

A lokális készítmények alkalmazásának a célja a fájdalom gyors csillapítása, a gyulladás csökken-

tése, hosszú távon a sérült porc regenerálása [12]. A megfelelő hatóanyag vagy hatóanyag-kombináció kiválasztására, ahogy minden gyógyszeres terápiában, nagy hangsúlyt kell fektetni. Mivel az ízületi megbetegedések általában hosszan tartó terápiát igényelnek, erre a célra, az előző fejezetben tárgyaltak alapján, nem alkalmasak a per os fájdalomcsillapítók és gyulladáscsökkentők. Az intravénás (i.v.) gyógyszerforma sem előnyös, mivel pl. glükokortikoidok esetében az i.v. adagolás során nagy a clearance és az alacsony plazmakoncentrációból számítható látszólagos megoszlási tér is [13]. A fenti készítménycsoportok tartós szedése során ezért gyakoriak a gasztrointesztinális, renális, hepatikus és kardiovaszkuláris mellékhatások [14].

Az ízületek kezelésében alkalmazott glükokortikoidok és NSAID-ok mellett számos más hatóanyaggal, pl. a paprika csípős ízét okozó kapszaicinnal is folynak klinikai kutatások. A kapszaicin kis mennyiségben történő alkalmazása során, ahogy ezt a hétköznapi életben tapasztaljuk, a fájdalomérzékelő receptorok aktiválódnak, az ingerület eljut az agyba, amely ezt fájdalomként értékeli [2]. A magas kapszaicin-koncentráció azonban megbénítja a jelátviteli folyamatokat, így a kezelt ízület hosszabb időre fájdalommentessé válik.

A szuszpenziós formában szervezetbe juttatott glükokortikoidok esetében a kontrollálatlan kristálynövekedés gyulladást válthat ki. Ezt a jelenséget a hatóanyagok nano-, mikroszemcsévé alakításával, vagy liposzómába zárásával akadályozhatjuk meg [2].

### 3.2 Segédanyagok

A hatóanyagok mellett az alkalmazott segédanyagok is befolyásolják az intraartikuláris formuláció hatását, így a terápia sikerességét, ezért az elmúlt két évtizedben intenzív kutatás kezdődött a különböző típusú biokompatibilis polimerek alkalmazására [15]. A mikro- és nanoszemcsék előállításához több természetes (pl. zselatin, kitozán- [16] és alginát-származékok) és szintetikus (pl. politejsav (*polylactic acid*, PLA), tejsav-glikolsav kopolimer [*poly(lactic co- glycolic acid)*, PLGA] vagy polikaprolakton (*polycaprolactone*, PCL) hordozó anyag is rendelkezésre áll [17]. Már 1987-ben Ratcliffe és mtsai [18] arról számoltak be, hogy azonos méretű, 1–10 µm-es szemcsék esetében a különböző polimerek különbözőképpen hatnak a gyulladt ízületre. A kontrollált hatóanyag-felszabadulást biztosító rendszerek formulálásához leg-

többször PLGA-t használnak kiváló biokompatibilitása és biodegradációja miatt [19, 22-24, 26, 32-34, 52].

#### 4. Módosított hatóanyagleadású intraartikuláris formulációk

##### 4.1. A szemcseméret hatása, nano- és mikroszemcsék alkalmazása

Az intraartikuláris készítményeknél fontos szerepet játszik a formula szemcsemérete, mivel ez a hatás időtartamát és erősségét nagymértékben befolyásolhatja. Különböző közlemények eltérő optimális szemcseméretéről számolnak be, melyeket a szerzők előző közleményükben foglaltak össze [1]. Az 1-1000  $\mu\text{m}$  méretű részecskéket, a mérettartományuk után mikroszemcséknek, míg az ennél kisebbeket (jellemző méret: 50-500 nm) nanorészecskének nevezzük [20]. A nano- és mikroszemcsék alkalmazása lehetőséget ad szabályozott, így pl. nyújtott hatóanyag-felszabadulás számára. A hatóanyag polimer segédanyagba diszpergált (szilárd maggal rendelkező vagy homogén mikroszemcsék) vagy mikrokapszulázott (folyadék-, általában gélfázisú maggal rendelkező mikrokapszulák) formában található meg a formulációban. Az általánosan használt mikrokapszulázási módszerek az oldatból történő kicsapás, az oldószer elpárolgztatás, a koacerváció és a porlasztva szárítás [19]. Az egyes részecskék esetében megfigyelt, fagocitózissal történő felszívódás terápiás hasznosságaról megoszlik a vélemények. *Horisawa és mtsai* [21] a 245 nm átlagos méretű PLGA nanoszemcsék fagocitózissal történő, szinoviális membránon keresztül a szövetekbe való felszívódásáról számoltak be, miközben az azonos összetételű 26,5  $\mu\text{m}$ -es PLGA mikroszemcséket a makrofágok csak körül-vették, de nem fagocitálják. A fagocitózis előnyös hatásairól az intraartikuláris formulációkban más közlemények is beszámoltak [22-24]. *Liggins és mtsai* [25] ezzel szemben a fagocitált, paclitaxel tartalmú, 1-20  $\mu\text{m}$  méretű mikroszemcsék által kiváltott gyulladásos reakciókról számoltak be, de így is összességében pozitívan értékelhető, a mikro- vagy nanoszemcséket tartalmazó szuszpenziós rendszerek oldatokkal szembeni hosszabb hatása. A hatóanyag-molekulák az ízületi részből történő kiürülésük előtt, különböző metabolikus reakciókon mehetnek keresztül, kapcsolatba léphetnek a szinoviális folyadék összetevőivel, a porc- vagy a csontszövetbe szállíthatnak, illetve a szinoviocita és kondrocita sejtek felvehetik őket [26]. 1986-

ban elsőként *Ratcliffe és mtsai* [27] számoltak be albumint tartalmazó intraartikuláris mikroszemcsék módosított hatóanyagleadásáról, mellyel sikerült elkerülniük a nagy clearance-t az ízületi részből. *Horisawa és mtsai* [22] közleményükben PLGA – nanoszférába (300 - 490 nm) zárt vízzoldékony betametazon-nátrium-foszfátot állítottak elő, hosszsan, 21 napig tartó hatást tudtak elérni indukált arthritiszes tüneteket mutató nyúl-ízületében. Eredményeik alapján az intraartikuláris készítményekben a szemcsék formája is befolyásolja a hatást, a kiváltott gyulladást részben a gömbölyűtől eltérő, szabálytalan szemcseformának tulajdonították. *Ramesh és mtsai* [28] és *Nishide és mtsai* [29] publikációikban a nagyobb mikrorészecskék (> 20  $\mu\text{m}$ ) biokompatibilitását, szinoviális folyadékban való hosszabb tartózkodási idejét bizonyították. Az ízületi gyulladás legtöbbször a csípő, térd, gerinc, boka, láb, kéz, kar és nyak ízületeiben jelenik meg [30], mégis pl. *Mounziaris és mtsai* [31] patkány állkapocsízületét kezelték a hosszabb hatás elérése érdekében PLGA-alapú mikroszemcsékkel. *Pradal és mtsai* [32] egy p38 MAPK inhibitorral PLGA nano- és mikroszemcsébe (300 nm, illetve 2,5-25  $\mu\text{m}$ -es méretű) zártak be és *in vitro* kísérletekkel bizonyították a hatóanyag gyógyszerformából történő kiváló felszabadulását és az IL-6 fehérje termelésének gátlását. *Gaignaux és mtsai* [33] klonidint PLGA-mikroszemcsés formulációban alkalmaztak és *in vitro* kísérleteikkel a közel 30 napig tartó hatóanyag-felszabadulást igazolták.

##### 4.2. Liposzómák alkalmazása

A liposzómák szintén kiváló hordozórendszerek intraartikuláris készítmények számára [34]. Nagyságuk 20 nm-től általában 500 nm-ig, de kivételes esetekben akár néhány  $\mu\text{m}$ -ig terjedhet [20]. A liposzómák fala egy vagy több foszfolipid kettősrétegből épül fel, amely egy poláris (általában vizes) fázist zár magába. A liposzómáknak több különböző szerkezetű csoportja ismert: a kis, egyrétegű (*small unilamellar vesicles*, SUV), a nagy egyrétegű (*large unilamellar vesicles*, LUV), az óriás egyrétegű (*giant unilamellar vesicles*, GUV), a többrétegű (*multilamellar large vesicles*, MLV) és a multivezikuláris (*multivesicular vesicles*, MVV) liposzómák [35]. A különböző rétegekbe kiválóan lehet hidrofíls és lipofíls hatóanyagokat [36], így például dexametazont a lipid rétegbe, illetve pl. diklofenákot a belső, vizes magba bezárni [37]. A többrétegű liposzómákat általában a legegyszerűbb, filmdiszpergálásos eljárással állítják elő, kisebb, egyrétegű

liposzómák ezek ultrahangos kezelésével, szűrési eljárásokkal, indukált fúzióval nyerhetők. Természetesen vannak más, közvetlenül SUV vagy LUV előállítására alkalmas módszerek is, például a SUV-ok esetében a lipidek etanolos oldatának a gyors injektálása vizes közegbe (kisebb sebességgel végezve LUV-ot eredményez). A membránlipidek (legtöbbször lecitin vagy koleszterin) szerves oldószerrel való szárítása, majd a lipidek vizes közegben történő diszpergálásával kapott liposzómák tisztítás és szükség esetén extrudálás után parenterálisan alkalmazhatók [38].

Németországban jelenleg egy liposzomás készítmény van forgalomban, a Lipotalon® (Merckle). Hatóanyaga a dexametazon-21-palmitát, segédanyagai a szójababolaj, mint lipid fázis, a liposzómák fala tojássárgájából előállított foszfolipidekből, a vizes fázis glicerinnél és vízből áll [39].

Lopez-Garcia és mtsai [40] triamcinolon-acetonid-palmitátot zártak liposzómába és nyúl ízületébe fecskendezték be, vizsgálataikkal igazolni tudták a formuláció nyújtott hatóanyagleadását. Foong és mtsai [41] radioaktívan jelölt metotrexát vizsgálatával bizonyították a liposzómák szinoviális membránban való felhalmozódását, illetve a hatóanyag lassú felszabadulását a modellnek választott nyúl ízületben. Elron-Gross és mtsai [42] hialuronsav- és kollagén-alapú, bioadhezív, liposzomás hordozórendszereket hasonlítottak össze diklofenák és dexametazon hatóanyag alkalmazásával. A két hatóanyag kombinációjával és a hialuronsavval érték el a leghatékonyabb gyulladáscsökkentő hatást a patkány térd-ízületében.

#### 4.3. Hidrogélek alkalmazása

A gélek egyfázisú rendszerek, legelterjedtebb csoportjukat, melyek esetében a gélképzés közege a víz, hidrogéleknek nevezzük. A gélképző anyag lehet például a poli-metil-metakrilát (PMMA), poli-(2-hidroxietil)-metakrilát (polyHEMA) vagy a polivinilalkohol (PVA) [43]. Az intraartikuláris alkalmazású gél-hordozók kettős szerepet töltenek az ízület terápiájában: egyrészt az oldatos gyógyszerformákhoz képest hosszabb tartózkodási időt biztosítanak a gyulladáscsökkentő, illetve fájdalomcsillapító hatóanyagoknak, másrészt viszkozitásuk révén javítják az ízületek mozgás-képességét, mintegy mesterséges kenőanyagként viselkedve. A sok ismert, mesterséges polimer-rendszer elelenére, a gyógyszerformák fejlesztésében még mindig az endogén hialuronsav és különböző származékai a legkedveltebb gélképzők. A hialu-

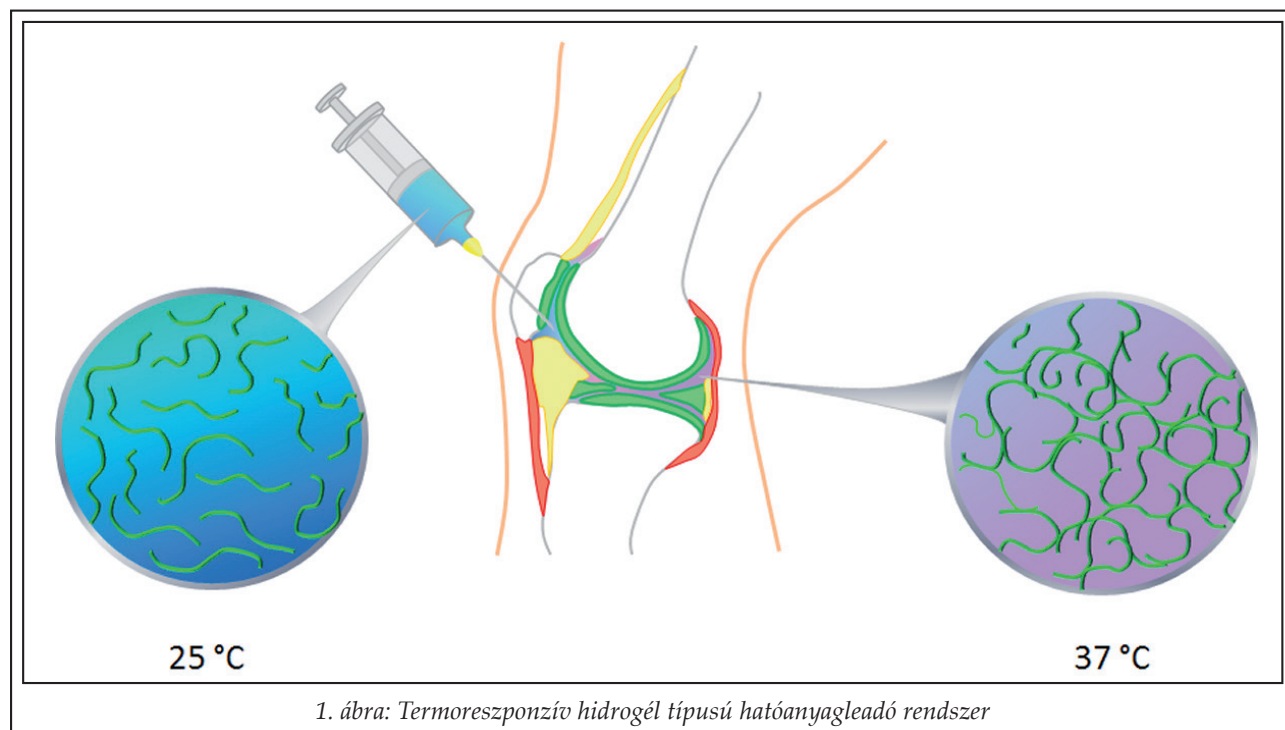
rónsav az ízületi folyadék egyik legfontosabb komponense, a reumás megbetegedések következtében a koncentrációja lecsökken, amely a szinovia viszkozitásának csökkenésével jár. Az alkalmazott hialuronsavas hidrogélek tehát segítenek visszaállítani a fiziológiás hialuronsav-koncentrációt, amivel a lecsökkent viszkozitást is növelik. A terápiás gyakorlatban jelenleg csak hialuronsav-alapú géleket (Orthovisc®, Monovisc®, Synvisc®, Biovisc®, Hyalgan®, Synocrom®, Synocrom Forte®) alkalmaznak (a szervezetben gélesedő formulációk kutatásáról a következő fejezetben esik szó) [1]. Réeff és mtsai [44, 45] *in-vitro* vizsgálataik során több napos hatóanyag-leadást értek el nátrium-hialuronát gélképzővel, klonidin hatóanyaggal. Segédanyagként az amfifil tulajdonságú gliceril-monooleátot alkalmaztak, mellyel a szinoviális folyadékban lassan oldódó viszkózus fázist tudtak létrehozni [46].

#### 4.4. Aktivált intraartikuláris terápiás rendszerek

Több hatóanyag beviteli forma esetében (pl. transzdermális tapaszoknál) találkozhatunk olyan hőmérséklet-függő szerkezet-változással, amely – amennyiben megfelelő hőmérséklet-tartományba esik – termálisan aktivált gyógyszerformák fejlesztésére használható. Aly [47] összefoglaló közleményében bemutatott termoreszponzív rendszerek, a test hőmérsékletén megváltoztatják halmazállapotukat. A szobahőmérsékletű oldatok a szervezetbe jutva felmelegednek, a polimer láncok között hidrofób kölcsönhatások felerősödnek, az oldat gél-állapotba kerül (1. ábra). A szerkezetváltozás általában reverzibilis, a melegítéssel nyert gélek szobahőmérsékletre hűtve visszaalakulnak oldattá, ennek a folyamatnak az intraartikuláris rendszerek sterilizálásánál lehet jelentősége. Kusangi és mtsai [48] termoreszponzív tulajdonsággal rendelkező biokompatibilis, természetes és szintetikus polimereket mutattak be. Betre és mtsai [49] az elasztin termoreverzibilis tulajdonságáról számoltak be, amely 37 °C-on aggregálódik, hatóanyag-raktárt, ún. depót képez, így a hagyományos oldatnál lassabban ürül az ízületi részből. Ezt a felismerést Shamji és mtsai [50] IL-1 receptor antagonistá izületbeli depóképzéséhez sikeresen használták fel. A termoreszponzív polimer-oldatok, megfelelő hatóanyaggal formulálva tehát kiválóan használhatóak nyújtott hatóanyagleadású hordozó rendszerekként.

Butoescu és mtsai [23] 1 és 10 µm-es mikroszemcséket kettős emulzió-oldószeres elpárologtatásos eljárással hoztak létre. Mágneses vasoxid nano-





1. ábra: Termoreszponzív hidrogél típusú hatóanyagleadó rendszer

szemcséket alkalmaztak dexametazon-acetát hatóanyaggal PLGA mikroszemcsékbe csomagolva. Céljuk az ily módon mágneses tulajdonságúvá tett mikroszemcsék szervezetbe juttatása után, külső mágneses mezővel (mágnessel) történő manipulálása, ezáltal az ízületbeli tartózkodási idejük növelése. Megállapították, hogy a mikroszemcsék szinoviális membrán sejtjeivel (szinoviociták) kiváló biokompatibilitást mutatnak, bizonyították, hogy a szemcsék fagocitálódnak, alkalmazásukkal hosszán tartó hatás érhető el.

### 5. Következtetések

Csak az USA-ban 1995-ben 40 millió ízületi gyulladásban szenvedő beteget tartottak nyilván, ez a szám 2020-ra elérheti az 59,4 milliót [51], így az alkalmazott intraartikuláris készítmények jelentősége, az új, nyújtott hatást elérő formuláció iránti igény is egyre jobban nő. Az intraartikuláris formulációk számos előnnyel rendelkeznek a többi beviteli formával szemben, de a jelenlegi gyógyszerformák hatása csak rövid ideig tart, többszöri alkalmazásuk szükséges. A jövőbeli fejlesztésük a nyújtott hatáskifejtésre helyezi a hangsúlyt. Mivel bonyolult, parenterális készítményekről van szó, biztonságos alkalmazásuk rendkívüli körülményt igényel mind az előállítás, mind az alkalmazás során. A kutatások több új hatóanyaggal, új polimer hordozókkal és gyógyszerformákkal folynak, melyek a közeljövőben lehetővé tehetik a mó-

dosított-, elsősorban nyújtott hatóanyag-leadó rendszerek megjelenését, széleskörű elterjedését az ízületi gyulladások terápiajában.

### 6. Köszönetnyilvánítás

Jelen közlemény az Európa Unió által finanszírozott Új Széchenyi Terv (TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-0013) támogatásával készült.

### IRODALOM

1. Szabó, A., Zelkó, R., Antal, I.: Acta Pharm. Hung., 81, 77-86 (2011).
2. Gerwin, N., Hops, C., Lucke, A.: Adv. Drug Del. Rev. 58, 226-242 (2006).
3. Edwards, S. H. R., Cake, M. A., Spoelstra, G., Read, R. A.: J. Liposome Res. 17, 249-261 (2007).
4. Albert, C., Brocq, O., Gerard, D., Roux, C., Euller-Ziegler, L.: Joint Bone Spine 73, 205-207 (2006).
5. Schumacher, H. R.: Arthritis Rheum. 49, 413-420 (2003).
6. Ayral, X.: Best Pract. Res. Cl. Rh. 15, 609-626 (2001).
7. Jones, A., Doherty, M. In: Brandt, K. D., Doherty, M., Lohmander, L. S. (Eds.): Osteoarthritis. Oxford University Press, New York, 2003.
8. Chevalier, X.: Curr. Drug Targets 11, 546-560 (2010).
9. Bragdon, B., Bertone, A. L., Hardy, J., Simmons, E. J., Weisbrode, S. E.: J. Invest. Surg. 14, 169-182 (2001).
10. Owen, S. G., Francis, H. W., Roberts, M. S.: Br. J. Clin. Pharmacol. 38, 349-355 (1994).
11. Mason, R. M., Levick, J. R., Coleman, P. J.: Biochemistry of synovium and synovial fluid. In: Archer, C. W., Benjamin, M., Caterson, B., Ralphs, J. R. (eds): Biology of Synovial Joint. Harwood Academic, Amsterdam, 1999, pp. 253-264.
12. Allen, K. D., Adams, S. B., Setton, L. A.: Tissue Eng. 16, 81-92 (2010).

13. Merselaar, J. M., Wauben, M. H. M., Wagenaar-Hilbers, J. P. A., Boerman, O. C., Strom, G.: *Arthritis Rheum.* 48, 2059–2066 (2003).
14. Schett, G.: *Internist* 49, 263–270 (2008).
15. Tunçay, M., Çaliş, S., Kaş, H. S., Ercan, M. T., Peksoy, I., Hincal, A. A.: *Int. J. Pharm.* 195, 179–188 (2000).
16. Lu, J. X., Prudhommeaux, F., Meunier, A., Sedel, L., Guillemain, G.: *Biomaterials*, 20, 1937–1944 (1999).
17. Shi, Y., Huang, G.: *Crit. Rev. Ther. Drug Carr. Syst.* 26, 29–84 (2009).
18. Ratcliffe, J. H., Hunneyball, I. M., Smith, A., Wilson, C. G., Davis, S. S.: *J. Pharm. Pharmacol.* 36, 431–436 (1987).
19. Tamber, H., Johansen, P., Merkle, H. P., Gander, B.: *Adv. Drug Del. Rev.* 57, 357–376 (2005).
20. Bauer, K. H., Frömming, K.-H., Führer, C.: *Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2002. pp. 238–253.
21. Horisawa, E., Kubota, K., Tuboi, I., Sato, K., Yamamoto, H., Takeuchi, H., Kawashima, Y.: *Pharm. Res.* 19, 132–139 (2002).
22. Horisawa, E., Hirota, T., Kawazoe, S., Yamada, J., Yamamoto, H., Takeuchi, H., Kawashima, Y.: *Pharm. Res.* 19, 403–410 (2002).
23. Butoescu, N., Seemayer, C.A., Foti, M., Jordan, O., Doelker, E.: *Biomaterials* 30, 1772–1780 (2009).
24. Howie, D.W., Manthey, B., Hay, S., Vernon-Roberts, B.: *Clin. Orthop. Relat. Res.* 292, 352–357 (1993).
25. Liggins, R. T., Cruz, T., Min, W., Liang, L., Hunter, W. L., Burt, H.M.: *Inflamm. Res.* 53, 363–372 (2004).
26. Larsen, C., Østergaard, J., Larsen, S. W., Jensen, H., Jacobsen, S., Lindegaard, C., Andersen, P. H.: *J. Pharm. Sci.* 97, 4622–4654 (2008).
27. Ratcliffe, J. H., Hunneyball, I. M., Wilson, C. G., Smith, A., Davis, S. S.: *J. Pharm. Pharmacol.* 39, 290–295 (1986).
28. Ramesh, D. V., Tabata, Y., Ikada, Y.: *J. Bioact. Compat. Pol.* 14, 137–149 (1999).
29. Nishide, M., Kamei, S., Tabata, Y., Ikada, Y.: *J. Bioact. Compat. Pol.* 14, 385–398 (1999).
30. U.S. Pat. 20080003258 (2008).
31. Mounziaris, P. M., Sing, D. C., Mikos, A. G., Kramer, P. R.: *J. Dent. Res.* 89, 1039–1044 (2010).
32. Pradal, J., Jordan O., Gabay C., Guerne P.A., Bagley, M.C., Doelker E., Waldburger J. M., Allémann E.: *Intra-articular drug delivery systems for osteoarthritis treatment*. 8<sup>th</sup> Central European Symposium on Pharmaceutical Technology (2010).
33. Gaignaux, A., Reeff, J., Devriese, C., Goole, J., Amighi, K.: *New Controlled-release PLGA microparticles containing clonidine*. 8<sup>th</sup> World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul (2012).
34. Dingle, J. T., Gordon, J. L., Hazleman, B. L., Knight, C. G., Page Thomas, D. P., Phillips, N. C., Shaw, I. H., Fildes, F. J. T., Oliver, J. E., Jones, G., Turner, E. H., Lowe, J. S.: *Nature* 271, 372–373 (1978).
35. Huang, C.: *Biochemistry* 8, 334 (1969).
36. Trie, M., Guillen, C., Vaughan, D. M.: *Exp. Biol. Med.* 226, 559–564 (2001).
37. Bhardwaj, U., Burgess, D. J.: *Int. J. Pharm.* 388, 181–189 (2010).
38. Mozaafari, M. R.: *Cell. Mol. Biol. Lett.* 10, 711–719 (2005).
39. *Rote Liste, Arzneimittelverzeichnis für Deutschland* (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte), Rote Liste® Service GmbH, Editio Cantor Verlag, Aulendorf (2011).
40. Lopez-Garcia, F., Vazquez-Auton, J. M., Gil, F., Latoore, R., Moreno, F., Villalain, J., Gomez-Fernandez, J. C.: *J. Pharm. Pharmacol.* 45, 576–578 (1993).
41. Foong, W. C., Green, K. L.: *J. Pharm. Pharmacol.* 40, 464–468 (1988).
42. Elron-Gross, I., Glucksam, Y., Margalit, R.: *Int. J. Pharm.* 376, 84–91 (2009).
43. Li, F., Wu, G., Wang, J., Wang, C.: *Iran. Polym. J.* 18, 881–890 (2009).
44. Réeff, J., Gaignaux, A., Goole, J., De Vriese, C., Amighi, K.: *New sustained-release intra-articular gel formulation based on monolein for local treatment of arthritic diseases (Part I)*. 8<sup>th</sup> World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul (2012).
45. Réeff, J., Gaignaux, A., Goole, J., De Vriese, C., Amighi, K.: *Characterization of a new sustained-release intra-articular gel formulation based on monolein for local treatment of arthritic diseases (Part II)*. 8<sup>th</sup> World meeting on Pharmaceutics, Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Istanbul (2012).
46. Shah, J. C.: *Adv. Drug Del. Rev.* 47, 229–250 (2001).
47. Aly, M. N. S.: *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2, 231–237 (2008).
48. U.S. Pat. 20077217294 (2007).
49. Betre, H., Liu, W., Zalutsky, M. R., Chilkoti, A., Kraus, V. B., Setton, L. A.: *J. Control. Release* 115, 175–182 (2006).
50. Shamji, M. F., Betre, H., Chen, J., Kraus, V., Chilkoti, A., Setton, L. A.: *Osteoarthr. Cartil.* 15, C226–C227 (2007).
51. Bansal, S. S., Joshi, A., Bansal, A. K.: *Drug Aging* 24, 441–451 (2007).
52. Matsumoto, A., Matsukawa, Y., Suzuki, T., Yoshino, H.: *J. Control. Release* 106, 172–180 (2005).

## Az osteoporózis és a gyógyszerészi gondozás

KÖVÉR KINGA, MÉSZÁROS ÁGNES\*

Semmelweis Egyetem, GYTK Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet  
H-1092 Budapest, Hőgyes Endre u. 7-9.  
Levelezési cím: \*meszagi@gytk.sote.hu

### Summary

Kövér, K. , Mészáros, Á.: *Osteoporosis and pharmaceutical care*

*The increasing prevalence of osteoporosis is causing a substantial health burden. Compliance and adherence to osteoporosis management are high of priority, having a significant affect on the cost effectiveness of the therapy. In this study we aimed to summarize literature on patient compliance in osteoporosis. Our findings indicate that 60% of the patients' have some medication related problem, in particularly it is difficult to influence the patients to play an active role in their disease management and to keep a high level of persistence. Pharmaceutical care could help to reach an optimal cooperation between patients and the health care professional, as one of its main objective is to improve the rate of patient adherence of long term medication therapy.*

**Keywords:** osteoporosis, pharmaceutical care, compliance, adherence, quality of life.

### Összefoglalás

Az osteoporózis egyre növekvő számban előforduló krónikus betegség, melynél kiemelkedő fontossággal bír a beteg együttműködő készség és a terápiahűség, mivel mindez jelentősen befolyásolja egy adott terápia költséghatékonyágát.

Munkánkkal összefoglaltuk az elmúlt évek kutatási eredményeit. Megvizsgáltuk az osteoporózis különböző terápiájára vonatkozóan a betegek adherenciáját. Az adatok alapján megállapítható, hogy a betegek kétharmadánál van jelen valamilyen gyógyszereszerelési probléma, és különösen nehéz a betegeket érdekeltté tenni a kezelésben való együttműködéssel. Ezen cél elérésében nyújt segítséget a gyógyszerészi gondozás, melynek egyik célkitűzése, hogy növelje a krónikus betegek együttműködését a hosszan tartó gyógyszeres terápia során, az osteoporózisos betegek esetében is.

**Kulcsszavak:** osteoporózis, gyógyszerészi gondozás, compliance, adherencia, életminőség.

### Bevezetés

A krónikus betegségek, így az osteoporózis terápia hatékonyságának nagyon fontos tényezője a beteg együttműködő készsége mind a gyógyszeres terápia (*compliance*), mind a terápiahűség és az egészségtudatosság (*adherencia*) során. A gyógyszerészi gondozásnak fontos szerepe van az együttműködő készség növelésében. Az alábbi cikkben az osteoporózisos betegek helyzetét tekintettük át a gyógyszereszedési szokásaik figyelembe vételével, illetve hogy a beteg compliance mennyire befolyásolja a terápia sikerességét. Következtetésül levonhatjuk, hogy a betegek compliance-e igen alacsony az osteoporózis esetében és a növelésében a gyógyszerészeknek is szerepet kell vállalniuk.

Az osteoporózis az egyik legjelentősebb krónikus betegség a szív-érrendszeri és a daganatos megbetegedések mellett, több millió embert érint a világban, hazánkban körülbelül 600 ezer nőt és 300 ezer férfit [1]. A csonttömeg 30 éves kor fölött az életkor előrehaladtával csökken, nők esetében a menopauza hormonális változásai miatt 50 éves kor körül ez a

folyamat felgyorsul. A postmenopauzás és időskori, primer osteoporózis mellett szekunder formában is megjelenhet valamely betegség következményeként, vagy gyógyszer mellékhatásaként. A csont mikroarchitektúrájának romlása és a csontsűrűség csökkenése fokozott csont törékenységhoz vezet. Ennek következtében évente 100 ezer csonttörés keletkezik hazánkban, ebből 15 ezer csípőtáji törés, 37 ezer csuklótáji és 30 ezer csigolyatest törés [1]. A csípőtöréses betegek egynegyede egy éven belül meghal, a csigolyatöréseknek pedig mindössze 10%-a kerül azonnal észlelésre, a nagyobbik hányada rejtve marad, vagy csak hónapokkal később diagnosztizálják. Az osteoporózis illetve a törések kezelése miatt igénybe vett kórházi ápolási napok száma magasabb, mint a myocardialis infarctus, stroke, emlőrák vagy COPD esetében. Ennek a költsége több mint 16 milliárd forint évente a társadalombiztosítás részéről, ehhez hozzájárul a betegség felismerésére költött 3-4 milliárd forint és a betegek kiadása a gyógyszerekre, ami 2-3 milliárd forint [1]. Az osteoporózisra így évente 21-23 milliárd forintot költ a társadalom. Mivel az osteoporózis előfordulása az életkorral

párhuzamosan nő, így az öregedő társadalom miatt ezen betegek száma 2050-re megduplázódik. Ebben közrejátszik az is, hogy sok új gyógyszer (kortikoszteroidok, antikoagulánsok, antiepileptikumok, pajzsmirigy hormonok) fokozza az oszteoporotikus folyamatokat. A betegség előfordulásával együtt a törések és a kórházi ápolások száma is drasztikusan emelkedik a fejlett világban, így a ráfordítandó költségek is jelentősen megnőnek, ami a többi krónikus betegség mellett az egészségügy egyik legnagyobb kihívása lesz a jövőben. A betegség szűrésével és az időben elkezdett gyógyszeres terápiával csökkenteni lehet a törések rizikóját és ez által a ráfordított költségeket is, azonban a szűrésre és a gyógyszerekre kiadott pénz csak akkor éri meg a társadalom számára, ha a betegek be is szedik azokat.

Célunk, hogy a külföldi és magyar irodalom áttekintésével képet kapjunk az oszteoporózis és a gyógyszerészi gondozás jelenlegi helyzetéről. Szisztematikus irodalelemzés során áttekintettük a 2004 januárjától 2011 októberéig terjedő időszak publikációit, ehhez az *International Science Index web of knowledge* és a *Medline* adatbázisokat használtuk fel. A következő kulcsszavak segítségével szűrtük az adatbázisokat: osteoporosis, pharmaceutical care, bisphosphonate, quality of life, cost effectiveness.

Az irodalmi áttekintés során azt tapasztaltuk, hogy az oszteoporózisos betegek adherenciáját so-

kan, miközben a gyógyszerészi gondozás és az oszteoporózis kapcsolatát kevesen vizsgálták az elmúlt hét évben.

### Terápiás lehetőségek

Az oszteoporózis szűrésében és a terápiájában fontos szempont a költséghatékonyság [1]. 65 év felett javasolt a női lakosság és 70 év felett a férfi lakosság csontdenzitometriás szűrése, mivel ezen életkor alatt kicsi a szűrés hatékonysága. Emellett a 65 év alatti lakosság körében előforduló fokozott rizikójú betegek szűrése igen lényeges. Ilyen rizikófaktorok a korábbi csonttörések, alacsony testsúly, kortikoszteroid-terápia, hipogonitizmus, oszteoporózis a családi anamnézisben, hyperthyreosis, alultápláltság, tartós immobilizáció, illetve ha a denzitometriás mérés során a T score értéke -2,5 alatt van. Az idősök szűrése mellett a már törést elszenvedett betegek kezelése elsődleges fontosságú, a törést szenvedett betegek 48%-ánál szerepel az anamnézisben korábbi törés, amelyet nem követett oszteoporózis vizsgálat, illetve törés megelőzés.

Az oszteoporózis kezelésére több gyógyszer is forgalomban van. Ezek közé tartoznak a biszfosfonátok, ösztrogén hormonpótlás, a tibolon, a stroncium-ranelát, a szelektív ösztrogén-receptor modulátor raloxifen, a humán rekombináns PTH teriparatid, a denosumab monoklonáris anti-RANKL antitest, a

I. táblázat

Az oszteoporózis gyógyszerei

Gyógyszercsoport		Hatóanyag	Hatás	
			Antireszorptív (csontbontást gátló)	Anabolikus (csontképzést serkentő)
Biszfosfonát	– heti/havi	Alendronat	++	-
	– heti/havi	Risedronat	++	-
	– három havi	Ibandronat	++	-
	– éves	Zolendronat	++	-
Női hormonok		Konjugált ösztrogén	++	+
		Ösztradiol	++	+
Szelektív ösztrogén-receptor modulátor		Raloxifen	++	+
Human monoklonáris anti-RANKL antitest		Denosumab	++	-
Humán rekombináns PTH		Teriparatid	+	++
További hatóanyagok		Kalcitonin	++	-
		Kalcium	+	+
		D vitamin	+	-
		Stroncium-ranelát	+	++
		Tibolon	++	+

Jelmagyarázat:

+ = gyenge hatás

++ = erős hatás

- = nincs ilyen típusú hatás.



kalcitonin, illetve a D vitamin és kalcium pótlás is a terápia része. Az oszteoporózis kezelésére használt gyógyszereket két hatástani csoportba lehet osztani. Az antireszorptív gyógyszerek gátolják a csont lebontását, a csontbontásért felelős osteoclastok működését. Az anabolikus hatásmechanizmus során a csontképződés fokozódik az osteoblastok serkentése által. A gyógyszereket és hatásmódjukat az *I. táblázatban* foglaltuk össze.

A kezelések legfontosabb eleme a biszfoszfonát terápia. Ezen gyógyszerekről randomizált, kontroll csoportos, kettős vak vizsgálatok során bizonyították be, hogy hatékonyan csökkentik a vertebrális és nonvertebrális törések rizikóját [2]. A törések csökkentése által a betegek életminősége javul és az egészségügyi kiadások is csökkennek. A biszfoszfonát terápia költséghatékonyaságát több külföldi vizsgálat is megállapította különböző európai országok adatait figyelembe véve [3]. Jelenleg a heti illetve havi orális biszfoszfonátok (alendronat, riszedronat, ibandronat) számítanak az első vonalbeli készítményeknek, de intravénás háromhavi és éves (ibandronat, zolendronat) készítmények is vannak. Egy meta-análízis során összevetették a legújabb kutatási eredményeket nyolc tanulmány figyelembe vételével, és megállapították, hogy a biszfoszfonátok között 79%-os valószínűséggel a zolendronatnak van a legmagasabb törési rizikó csökkentő hatása, tehát 79% az esély arra, hogy a zolendronat bizonyulna a leghatékonyabb terápiának [4]. A csípőtöréseket vizsgálva ezt az értéket, a zolendronat 47%-os, az alendronat 37%-os a risendronat pedig 11%-os valószínűséggel eredményezi a legnagyobb törési rizikó csökkenést. Az egyéb (nem csípő és nem csigolya) töréseket összesítve a risendronat a legeredményesebb 87%-os valószínűséggel. Míg ha az összes törésfajtát figyelembe vették, akkor szintén a zolendronat bizonyult a leghatékonyabbnak, 94%-os valószínűséggel bizonyulna a leghatásosabb terápiának. A zolendronat eredményességéhez hozzájárulhat az is, hogy az orális biszfoszfonátoknak gyenge a felszívódása a gyomor-bélrendszerből, illetve az orális készítmények hatását jelentősen befolyásolja, hogy a betegek mennyire tartják be a terápiát, míg egy intravénás készítménynél, mint a zolendronat, amit az orvos ad be, ez kevésbé jelent problémát. A biszfoszfonát terápia akkor költséghatékony, ha a 10 éven belüli törési kockázat 3% fölött van egy adott betegnél, csípőtörésre vonatkoztatva pedig 6,6% fölött van. Ez a magas kockázat a 70 év fölötti nők körében fordul elő [5].

## Adherencia

Egy terápia hatásossága és költséghatékonyasága nemcsak az adott gyógyszer klinikai eredményeitől függ, hanem a gyógyszert használó beteg compliance-étől és adherenciájától is. A compliance alatt azt értjük, hogy a beteg mennyire tartja be a kezelőorvosa utasításait és megfelelően szedi-e a gyógyszereit. Az adherencia ennél többet jelent, a WHO megfogalmazása szerint adherencia az egyén egészségügyi szakemberrel egyeztetett ajánlásoknak megfelelő viselkedése a gyógyszer-szedés, diéta és az életmódváltozás területén [6], a beteg hűségét jelenti az adott terápiához, az egészségtudatosságát és gyógyulni akarását, illetve hogy mennyire pontosan szedi a gyógyszereit. Ez jóval összetettebb fogalom, mivel a beteget nem csak utasításokkal kell ellátni, hanem érdekelté kell tenni abban, hogy rendszeresen szedje a gyógyszereit, és ez által meg akarjon gyógyulni. Az adherencia része a perzisztencia, amely arra utal, hogy megfelelő ideig alkalmazza-e a beteg a gyógyszert. Ez különösen nehéz feladat egy olyan betegség esetében, ahol a kezdeti szakaszban nincsenek komoly tünetek. A *Pharmaceutical Group of the European Union* 2008-as eredményei szerint Európában évente 194 500 haláleset történik a nem megfelelő adherencia miatt és ez 1,25 milliárd euró többletkiadást jelent.

A klinikai vizsgálatok során bizonyított jó eredmények a valós életben sokszor nem mutatkoznak meg. E mögött gyakran a rossz beteg adherencia áll. Ezért nagyon fontos a betegek együttműködése, különösen azoknál a krónikus betegségeknél, amelyek évekig tartó gyógyszer-szedést igényelnek. A terápia sikeressége nagyban múlik a beteg együttműködésén abban az esetben is, ha a betegsége tünetmentes állapotban van. Az oszteoporózisnál több olyan tényező is fennáll, amely a beteg gyógyszer-szedési szokásait rontja. A betegség lassan progrediáló, élethosszig tartó és hosszú gyógykezelést igényel, azonban a kezdeti stádiumban komoly tünetekkel nem jár. A betegség előrehaladtával a mikrotörések már fájdalommal, csigolya deformitással, életminőség romlással járnak, illetőleg a komolyabb töréseknek nagyobb a mortalitása is, a csípőtöréses betegek 50%-a élete végéig segítségre szorul [1]. A betegek azonban a tünetmentesség miatt különösen a korai stádiumban nem motiváltak a gyógyszer folyamatos szedésében, amíg a törések meg nem jelennek [7].

Magyarországon betegek harmada nem szedi a gyógyszereit az előírásnak megfelelően. Ennek oka a

magas gyógyszerár, a hosszú várakozás az egészségügyben és a motiváció hiánya [7]. Egy hazai OEP – TAJ-számokat alapul vevő – vizsgálat adatai alapján a 2004 és 2007 között legalább egy biszfoszfonát receptet kiváltók esetén a terápia átlagos hossza másfél év. Az egy éves terápiát tartók aránya 61,6%, míg 2 éves terápia esetén ez mindössze 39,5% [8]. Külföldi tanulmányok is hasonló eredményekről számolnak be az orális biszfoszfonátok esetében. Egy éves terápia esetén az alendronat adherencia 61%, a risendronaté 58%, a raloxifené pedig 54%, a perzisztencia esetén ez 21%/19%/16% [9]. Más kutatás alapján is a betegek adherenciája az orális készítményeknél két éves terápia esetén 49,9% [10]. Ezzel szemben az intravénás zolendronatnál az adherencia 95%, a perisztencia pedig 74% két éves kezelés során [10]. Egy francia kutatás során kimutatták, hogy a havi biszfoszfonátok perzisztenciája 17%-al magasabb, mint a heti adagolású készítményeké [11]. A kutatások megállapították, hogy a mellékhatások mellett a biszfoszfonátokhoz kapcsolódó szigorú előírások (reggel üres gyomorral, bevétel után függőleges helyzetben maradni és fél óráig nem szabad enni) is rontják a betegek együttműködését. Szintén nagyon fontos tényező a betegek és az orvosok közti kommunikációs zavar: míg a betegek nagy részét (27%-át) az motiválta leginkább, hogy tehetnek valamit az egészségükért, addig az orvosok nagyobbik része (41%-a) azt hangsúlyozta, hogy a törések megelőzése végett fontos szedni a gyógyszert. Ez azonban csak a betegek 15%-a számára volt elsődleges fontosságú [12]. A betegekben felmerülő kérdéseket és a kezeléssel kapcsolatos kételyeket el kell oszlatni ahhoz, hogy a kezelés hatékony legyen, és valóban segítsen a betegeken a csonttörések megelőzésével. A biszfoszfonátok pozitív hatása a csontdenzitásra függ a dózistól illetve attól, hogy a betegek mennyi ideig szedik a gyógyszert. A hatás 2-3 év folyamatos kezelés során alakul ki, ezért fontos hatást rontó tényező, hogy a betegek egy része egy éven belül abbahagyja a terápiát. A beteg compliance és a kezelés hatékonyságát többen is vizsgálták és azt állapították meg, hogy a két változó között folyamatos az összefüggés. Minél alacsonyabb a compliance annál magasabb a törési rizikó. *Briesacher és társai* azt állapították meg, hogy a biszfoszfonátok törési rizikó csökkentő hatása akkor érvényesül, ha a beteg együttműködő készsége több mint 59% [13]. Kutatásaik alapján elmondható, hogy egy év után a betegeknek mindössze 56%-a folytatta a terápiát, ez a szám 3 év alatt 31%-ra csökkent. Mivel a gyógyszeres kezelés hatássosságához évekig tartó gyógyszeresedés szükséges, ezért a gyakorlatban a betegek kétharmadánál a ke-

zelés nem éri el a kívánt eredményt. Azon betegek, akiknek magas a compliance-ük (80-100%) és betartják a terápiát, magasabb gyógyszerköltségekkel kell, hogy számoljanak azokhoz képest, akik compliance-e alacsonyabb (0-19%). Ezzel szemben a kórházi és járóbeteg költségek jelentősen csökkennek a 80-100% compliance-t mutató betegek körében.

Más kutatások ennél magasabb beteg compliance esetén mutatták ki ezt a hatást, *Weycker és társai* az első között kutatták az összefüggést a kockázat csökkentő hatás és a compliance között [14]. Szerintük a pozitív eredmény akkor jelentkezik, ha a compliance magasabb, mint 89%. Azok a nők, akik 180 napnál tovább maradnak a terápiában 30-35%-kal kisebb eséllyel szenvednek csonttörést mint azok, akik 30 vagy kevesebb nap alatt abbahagyják a kezelést.

A gyógyszerészeknek komoly szerepe lehet a beteg-együttműködés javításában. A betegek sok esetben már nem elégednek meg azzal, hogy az orvos különböző utasításokkal lássa el őket, több információt szeretnének kapni a betegségükről, a gyógyszerekről és az egyéb kezelési alternatívákról. Az orvosi rendelőben erre sok esetben nincs lehetőség, ezért fontos hogy az ilyen jellegű kérdésekkel hozzánk gyógyszerészekhez is fordulhassanak.

### Gyógyszerészi gondozás jelentősége

A gyógyszerészi gondozás keretein belül több betegségnél is kimutatták, hogy növeli a betegek adherenciáját és a költséghatékonyságot [15]. Egy ausztrál kutatás során a diabetes rizikócsoportha tartozó betegek esetén nemcsak egy gyors életmódra kérdező kérdőívet alkalmaznak a betegség szűrésére, hanem mellé még egy gyógyszerárban elvégzendő gyors vértesztet is használtak, ezáltal több beteget lehet kiszűrni. Diabetes mellitusban a betegek cardiovascularis állapota és koleszterinszintje javult, amennyiben gyógyszerészi gondozásban vesznek részt [16]; továbbá mind a szisztolés mind a diasztolés vérnyomás szignifikánsan csökkent és az LDL koleszterin szintet is az ajánlott 3,0 mmol/l alatt tartották. Hazánkban a diabeteses betegek körében már hatékonyan működik a gyógyszerészi gondozás, az Egy Csepp Teszt szűrővizsgálatok keretében közel 900 ember jelentkezett a kardiometabolikus rizikóbecslésre, mely során vércukor, koleszterin, vérnyomás, testsírszázalék, testsúly, testmagasság és rizikófaktor méréseket végeztek [18]. Hipertóniában is segít a betegek vérnyomását a megfelelő szinten belül tartani, ha gyógyszerészi gondozásban is részt vesznek [17].

Oszteoporózis esetében is javítja a betegek együttműködését, ha időről időre konzultálnak a gyógyszerészükkel és nem csak a szakorvosi rendeléseken jelennek meg. Külföldi tanulmányok azt mutatták, hogy a betegek nyomon követése befolyásolja az adherenciát illetve a perzisztenciát [19]. Telefonon keresztül nyomon követett betegek esetén az adherencia szignifikánsan magasabb, mint azoknál, akiket nem követnek telefonon, azonban a perzisztenciáját vizsgálva nem találtak szignifikáns különbséget. Azt is kimutatták, hogy a betegek közel 50%-a nem szedi a heti biszfoszfonátot az előírásoknak megfelelően. Ennek okául a feledékenységet, a túl sok elfoglaltságot, utazást, a mellékhatásoktól való félelmet és a túl sok tablettaszedést jelölték meg. Más vizsgálatok is kimutatták [20, 21], hogy ha a betegeket nyomon követik, akkor javul az adherenciájuk. Azonban vannak olyan vizsgálatok [22, 23], amelyek ennek az ellenkezőjét mutatták ki, vagyis nem tapasztalható szignifikáns különbség a vizsgált és a kontroll csoport között. Hazánkban a megkérdezett betegek harmadának van valamilyen problémája az oszteoporózis kezelésével [7].

### Összegzés

Következtetésképpen levonható, hogy a betegek gyógyszereszedési szokásai sok esetben nem megfelelőek. Jelentős részünk nem követi az orvos utasításait, nem tartja be a gyógyszer szedésével kapcsolatos ajánlásokat, vagy nem szedi a gyógyszert rendszeresen, idő előtt abbahagyja a terápiát esetleg önkényesen hosszabb szüneteket tart benne. Ezek következtében a klinikai kutatási körülmények között hatékonyan bizonyult gyógyszerek a valós életben nem az elvárt eredményt mutatják. Az orvosok sokszor indokolatlanul írnak föl erősebb hatásereőségű szert, illetve a hatás elmaradása miatt a beteg állapota nem javul, idővel kórházi kezelés lehet szükséges. Ezek mind főlegesen növelik a beteg kezelési költségeit, és el lehet kerülni a betegek adherenciájának javításával. A gyógyszerész gondozás során plusz felügyeletet lehet biztosítani a betegnek, egy olyan személy révén, akihez a kérdéseivel fordulhat. Az oszteoporózis esetében különösen fontos ez, mert a gyógyszeres terápia mellett D-vitamin, kalciumpótlás és életmódbeli tanácsadás is szükséges a betegeknek. Az idősödő társadalom miatt egyre nagyobb számban fordul elő az oszteoporózis, és egyre gyakoribbak az ehhez kapcsolódó törések, növelve a betegség költségeit.

Mint bemutattuk, a gyógyszerész gondozás több krónikus betegség esetén már hatékonyan működik hazánkban és külföldön is, segítségével az oszteoporózisos betegek szűrése és kezelése is hatékonyabbá tehető. Továbbá általa hosszú távon növelhető a betegek életminősége és megtakarításokat eredményez az egészségügyi ellátórendszerben. Ezért kiemelten fontos lenne, hogy a gyógyszerészek egyre nagyobb szerepet vállaljanak az oszteoporózisos betegek terápiahűségének növelésében is.

### IRODALOM

1. Horváth, Cs.: *Ca&Csont* 11, 4–56 (2008).
2. Silverman, S.L., Watts, N.B., Delmas, P.D., Lange, J.L., Lindsay, R.: *Osteoporos Int.* 18, 25–34 (2007).
3. Strom, O., Borgstrom, F., Sen, S.S., Boonen, S., Haentjens, P., Johnell, O., Kanis, J.A.: *Osteoporos Int.* 18, 1047–1061 (2007).
4. Jansen, J.P., Bergman, G.J.D., Huels, J., Olson, M.: *Semin Arthritis Rheum* 40, 275–284 (2011).
5. Tosteson, A.N.A., Melton, L.J., Dawson-Hughes, B., Baim, S., Favus, M.J., Khosla, S., Lindsay, R.L.: *Osteoporos Int.* 19, 437–447 (2008).
6. Hankó, B.: *Gyógyszerészet* 50, 619–623 (2006).
7. Bors, K., Boros, E.: *Ca&Csont* 10, 124–131 (2007).
8. Héjj, G.: *Ca&Csont* 12, 103–107 (2009).
9. Downey, T.W., Foltz, S.H., Boccuzzi, S.J., Omar, M.A.: *South Med J* 99, 570–575 (2006).
10. Kahler, K.H., Sampalis, J.S., Adachi, J.D., Rampakakis, E., Vaillancourt, J., Karellis, A., Kindundu, C.: *J Bone Miner Res.* (2011)
11. Cotte, F.E., De Pouvoirville, G.: *BMC Health Serv Res* 11, 151 (2011).
12. *International Osteoporosis Foundation: The Adherence Gap: Why Osteoporosis Patients Don't Continue With Treatment* (2005).
13. Briesacher, B.A., Andrade, S.E., Yood, R.A., Kahler, K.H.: *Bone* 41, 882–887 (2007).
14. Weycker, D., Macarios, D., Edelsberg, J., Oster, G.: *Osteoporos Int.* 18(3), 271–277 (2007).
15. Krass, I., Mitchell, B., Clarke, P., Brillant, M., Dinaar, R., Hughes, J., Lau, P., Peterson, G., Stewart, K., Taylor, S., Wilkinson, J., Armour, C.: *Diabetes Res Clin Pract* 75, 339–347 (2007).
16. Lowey, A., Moore, S., Norris, C., Wright, D., Silcock, J., Hammond, P.: *Pharm World Sci* 29, 541–545 (2007).
17. Lee, J.K., Grace, K.A., Taylor, A.J.: *Jama* 296, 2563–2571 (2006).
18. Samu, A.: *Gyógyszertár* 2. (2011).
19. Lai, P.S.M., Chua, S.S., Chew, Y.Y., Chan, S.P.: *J Clin Pharm Ther* 36, 557–567 (2011).
20. Clowes, J.A., Peel, N.F.A., Eastell, R.: *J Clin Endocrinol* 89, 1117–1123 (2004).
21. Delmas, P.D., Vrijens, B., Eastell, R., Roux, C., Pols, H.A.P., Ringe, J.D., Grauer, A., Cahall, D., Watts, N.B.: *J Clin Endocrinol* 92, 2285–2285 (2007).
22. Guiler, M., Fuentes, M., Grifols, M., Ferrer, J., Badia, X., *Optima Study Investigators*: *Osteoporos Int.* 17, 664–671 (2006).
23. Schousboe, J.T., DeBold, R.C., Kuno, L.S., Weiss, T.W., Chen, Y.T., Abbott, T.A.: *Dis Manage Health Outcomes* 13, 395–404 (2005).





# Ízfedési lehetőségek szilárd gyógyszerformák esetén

SZAKONYI GERGELY, ZELKÓ ROMÁNA\*

Semmelweis Egyetem, Egyetemi Gyógyszertár Gyógyszerügyi Szervezési Intézet  
1092 Budapest, Hógyes E. u. 7-9.  
Levelezési cím: zelrom@gytk.sote.hu

## Summary

Szakonyi, G., Zelkó, R.: *Taste-masking possibilities in solid dosage forms*

Increasing number of new, innovative pharmaceutical products are in the generic market. One of the important dosage-form types is the group of orally disintegrating products. The feature of these products is that they disintegrate rapidly in the mouth upon contact with the saliva; therefore the dissolution of the water-soluble components begins in the mouth. Since a large part of the drug molecules is characterised by more or less bitter taste, even a small amount of the dissolved drug can cause unpleasant feeling in the mouth. Manufacturers apply different techniques to mask the bitter taste of these products, depending on the characteristics of the dosage form and the bioavailability requirements. In this study we reviewed the most widespread taste-masking methods based on the scientific literature and different patents and the characteristics of some important excipients, and outline an instrumental technique used for bitterness measurements.

**Keywords:** taste-masking, methods, electronic tongues

## Összefoglalás

Az új, innovatív gyógyszerkészítmények száma gyorsan nő a generikus piacon. Az egyik fontos gyógyszerforma-csoport az ún. szájban széteső készítmények csoportja. Ezen gyógyszerek jellemzője, hogy a gyógyszer nedvességgel érintkezve még a szájban szétesik, és emiatt a vízzoldékony komponensek feloldódása azonnal megindul. Mivel a hatóanyagok jelentős része igen keserű, már kevés feloldódott mennyiség is kellemetlen érzetet okozhat. A gyártók ezért különféle ízfedési technológiákat alkalmaznak a hatóanyagok kellemetlen ízének elfedésére, attól függően, hogy a gyógyszerforma tulajdonságai és a hatóanyag optimális biohasznosulása mit kíván meg. A cikkben tudományos és szabadalmi közlemények alapján áttekintjük a fontosabb módszereket, az ízfedésre használt segédanyagok néhány jellemzőjét, és a keserű íz mérésének egy műszeres módszerét.

**Kulcsszavak:** ízfedés, módszerek, elektromos nyelv

## 1. Bevezetés

A hatóanyag-fejlesztésekkel párhuzamosan haladnak a gyógyszerforma fejlesztések is, melyek alapvető célja szájon át szedhető, szilárd gyógyszerformák esetén, hogy a gyógyszer hatóanyagát optimális sebességgel és a kívánt időben juttassák el a gyomor-bél rendszer megfelelő helyére. A különféle innovatív technológiáknak nagy az élettani és a piaci szerepe is. A felhasználók számára a hagyományostól eltérő, innovatív gyógyszerformák általában kényelmesebb adagolást (pl. napi egyszeri), és nagyobb biztonságot ill. csökkentett mellékhatásokat (pl. alacsonyabb maximális plazmaszint, kisebb dózis) biztosítanak. A gyártók szempontjából ez különféle technológiai fejlesztéseket igényel, melynek során az új, szabadalmakkal védett terméke képes fenntartani a gyógyszer forgalmát, még ha a hatóanyagra vonatkozó szabadalom le is járt. Sok cég kifejezetten innovatív gyógyszerformák kifejlesztésére szakosodott. Például az

Intec Pharma egy kapszulába zárt, széthajtogatódó gyógyszerformát (Accordion Pill<sup>TM</sup>) fejlesztett ki, ahol a hatóanyag-hordozó rendszer folyadékkal érintkezve harmonikaszzerűen kitekeredik, és hosszasan a gyomorban tartózkodik, így képes magas hatóanyag-koncentrációt tartósan fenntartani a gyomor-bél rendszer felső szakaszában [1].

Más esetekben a gyógyszerek bevitelének nehézsége miatt van szükség új gyógyszerformák kifejlesztésére. Szájban oldódó/diszpergálódó tabletták kifejlesztésekor a cél az volt, hogy egy adott hatóanyag-mennyiséget szilárd gyógyszerformaként akkor is el lehessen juttatni, ha a felhasználónak egyébként nehézséget jelentene a tabletták lenyelése. Ezeknek a tablettáknak számos előnyük van a hagyományos tablettákhoz, kapszulákhoz képest. A szájban még folyadék bevétele nélkül is igen gyorsan szétesnek, a keletkező szuszpenzió könnyen lenyelhető, így számos esetben megkönnyíthető a gyógyszer alkalmazása. Ennek a gyógyszerformának igen nagy szerepe

pe van a gyermekgyógyászatban [2] és olyan betegségek esetén, melyekhez nyelési nehézség társul [3]. Azonban ez a gyógyszerforma formulálási szempontból számos nehézséget okoz. A gyors szétesés érdekében megfelelő tablettaporozitás szükséges, hogy a nedvesség gyorsan felszívódjon a tabletta belsejébe, valamint speciális segédanyagok szükségesek a gyors szétesés biztosítására. Ezért gyakran bonyolult gyártási eljárások szükségesek, és az általában alacsony tablettaszilárdság miatt gyakran speciális csomagolást alkalmaznak. Másrésztől biztosítani kell a keserű hatóanyagok ízfedését is, mivel a hatóanyag a vízdoldékony segédanyagokkal együtt még a szájban elkezd feloldódni, és oldott formában az ízlelőbimbókhoz eljutva kellemetlen érzetet válthat ki, mely akadályozhatja a gyógyszer megfelelő szedését.

Szilárd gyógyszerformákat tekintve ezért a szájban széteső tabletták esetén legnagyobb a keserű hatóanyagok ízfedésének jelentősége. Sok esetben, ha a hatóanyag nem nagyon keserű ízű, az ízt ízesítőkkal és édesítőkkal el lehet nyomni, azonban leggyakrabban valamilyen bevonatot képeznek a hatóanyag körül, ami megakadályozza, hogy a keserű összetevő még a szájban eljusson az ízlelőbimbókhoz. Célszerű, ha a bevont hatóanyag szemcsék, és az alkalmazott segédanyagok szemcsemérete nem túl nagy, mert a túl nagy részecskéként széteső tabletták szemcsés érzetet kelthetnek a szájban. Körülbelül 200  $\mu\text{m}$  az a részecskeméret, amely alatt az oldhatatlan komponensek már nem érezhetők a szájban [4]. Gyakran vízben jól oldódó töltőanyagokat használnak, melyek a szájban feloldódva a bevont hatóanyag szemcsékkel és egyéb oldhatatlan segédanyagokkal együtt egy könnyen lenyelhető szuszpenziót képeznek. Emellett biztosítani kell, hogy az ízfedett gyógyszerformának a hagyományoshoz képest ne legyen alacsonyabb a biohasznosulása, és ne legyen késleltetett a hatástartam kezdete, hacsak nem módosított hatóanyagleadású gyógyszerformáról van szó.

A cikkben a gyakrabban előforduló ízfedési eljárásokból mutatunk be példákat a felhasznált segédanyagokkal együtt, különös tekintettel a szájban széteső gyógyszerformákra. Továbbá bemutatjuk, hogy *in vitro* körülmények között hogyan lehet értékelni az alkalmazott ízfedő eljárás hatékonyságát. További ízfedési példák találhatók az angol nyelven megjelent összefoglalókban [5, 6].

## 2. Ízfedési módszerek

Az ízfedési célokra alkalmazható fontosabb eljárásokat és anyagokat többféleképpen lehet csoportosítani. Az egyik lehetséges csoportosítás a keserű anyagok ízfedésének elvén, és az alkalmazott módszereken alapul:

1. Ízesítők, édesítők, pezsgő anyagok alkalmazása.
2. Az ízlelőbimbók érzékenységének csökkentése különféle anyagokkal:
  - a) helyi érzéstelenítő hatású anyagok,
  - b) cink-sók,
  - c) lipofil anyagok.
3. A hatóanyag szájüregben történő kioldódásának megakadályozása fizikai barrier képzéssel vagy kémiai reakcióval
  - a) bevonási eljárások (fizikai elválasztás)
    - fluidizációs bevonás,
    - porlasztva szárítás,
    - gél-extrúzió,
    - olvasztásos-extrúziós granulálás,
    - száraz-granulálás,
    - bepárlás,
    - fagyasztva-szárítás,
    - mikrokapszulázás,
  - b) komplexképzési eljárások (kémiai reakció)
    - ioncserélő gyanták,
    - ciklodextrinek,
    - egyéb komplexképzők.

### 2.1. Keserű hatóanyagok ízének csökkentése, elfedése

Az ízfedés legegyszerűbb módszere nem túl keserű hatóanyagok esetén, ha a formuláció különböző édesítőket, ízesítőket vagy pezsgő komponenst tartalmaz. Mesterséges édesítők már igen kis koncentrációban képesek elnyomni vagy csökkenteni hatóanyagok keserű ízét. Másik lehetőség olyan tablettázási segédanyagok alkalmazása nagy koncentrációban, melyek többé-kevésbé édes ízűek (pl. cukrok, cukoralkoholok, aminosavak). Cukoralkoholok, mint pl. a mannit vagy a xilit alkalmazása különösen előnyös lehet, mert igen nagy a vízdoldhatóságuk, valamint cukorbetegség és laktóz-érzékenyek is fogyaszthatják ezeket a készítményeket. A pezsgő kombináció (pl. nátrium-hidrogénkarbonát és citromsav) amellett, hogy a gyorsan széteső tabletták dezintegrációját elősegíti, ízfedő hatással is rendelkezik nem túl keserű anyagok esetén.

Ízesítőként mesterséges és természetes anyagok is használhatók. A természetes anyagok közül ízfedésre alkalmas lehet többek között a mentol,

a borneol, és a szegfűszegolaj [5]. Ezeket a komponenseket gyakran folyékony gyógyszerformáknál alkalmazzák, és önmagukban általában nem biztosítanak megfelelő ízfedést, ezért sokszor csak a gyógyszerforma kellemesebbé tételét szolgálják.

## 2.2. Az ízlelőbimbók érzékenységének csökkentése

Másik módszer, mellyel egy keserű anyag ízét csökkenteni lehet, az ízlelőbimbók érzékenységének módosítása. Helyi érzéstelenítő hatású anyagok képesek csökkenteni a szájüregben keletkező ízek intenzitását, enyhe érzéstelenítő hatása van pl. a szegfűszegolajnak [7]. Cink sók kölcsönhatásba lépnek az ízlelőbimbók egyes fehérjeivel, és csökkentik egyes keserű anyagok ízét. Problémát jelent azonban, hogy a gyógyszer édes komponenseinek ízét is általában csökkentik, a nátriumciklamát kivételével. Az, hogy csak egyes gyógyszerek keserű ízét csökkentik, arra utal, hogy a keserű íz kialakulása többféle mechanizmus szerint történhet, és igen összetett folyamat [8]. Egy szabadalomban leírtak szerint kevés mennyiségű cinkszulfáttal sikerült megvalósítani a donepezil HCl hatóanyag ízfedését szájban széteső tabletták esetén. Ezen felül az ízfedés minősége a tablettákban található segédanyagoktól is függött [9].

Abban az esetben, ha az ízfedett rendszer lipofil, esetleg testhőmérsékleten olvadó komponenseket tartalmaz, ízfedő hatású, ha ezek a segédanyagok megolvadva részlegesen befedik az ízlelőbimbókat, illetve ha növelik a viszkozitást a szájban [5]. Ezért igen sok segédanyagról elmondható, hogy rendelkezik némi ízfedő, vagy kellemetlen ízt javító hatással.

## 2.3. A hatóanyag szájban történő kioldódásának meggátlása

A leggyakoribb és legbiztosabb ízfedési eljárás, ha megakadályozzuk, hogy a keserű hatóanyag oldott állapotban legyen jelen a szájüregben. Ekkor ugyanis nem tud kölcsönhatásba lépni az ízlelőbimbók receptoraival, így a keserű íz-érzet nem alakul ki. A hatóanyag szájban történő kioldódásának megakadályozása többféle módszerrel is megvalósítható.

A két leggyakoribb mód szerint a hatóanyag körül vagy egy bevonatot hoznak létre, amely fizikai gátként megakadályozza a hatóanyag gyors feloldódását, vagy a hatóanyagot komplexbe foglalják, ahol a komplex megfelelően magas egyensúlyi állapotja biztosítja, hogy a hatóanyag csak alacsony

koncentrációban legyen jelen oldott állapotban a szájüregben. A két módszer természetesen kombinálható is, ezáltal tovább javítva az ízfedés hatékonyságát.

### 2.3.1. Ízfedés a hatóanyag bevonásával

Hatóanyagok körül különféle módszerekkel lehet bevonatot képezni, azonban fontos szempont a bevont részecskék kis mérete (<200-300 µm), mivel ellenkező esetben szemcsés érzet keletkezik a szájban. Bevontként leggyakrabban különböző polimereket (I. táblázat) alkalmaznak, melyek fizikai-kémiai tulajdonságainak (pl. az oldódás pH függése) alkalmas megválasztásával el lehet érni, hogy a hatóanyag a gyomor-bél rendszer megfelelő szakaszában, és megfelelő ütemben szabaduljon fel. Bevont anyagként igen gyakran alkalmaznak olyan polimereket, melyek a nyál pH értéken nem, azonban a gyomorba kerülve azonnal feloldódnak.

Fexofenadin-hidroklorid tartalmú szemcséket Eudragit® E 100 segédanyaggal vontak be fluidizációs eljárással, ízfedési célból. A bevont polimer gasztroszolvens tulajdonságú, pH 5 alatt oldódik, azonban pH 5 érték fölött is permeábilis, ezért a hatóanyag-felszabadulás széles pH tartományban biztosított. A polimerbevonat megakadályozza, hogy a hatóanyag a szájban való tartózkodási idő alatt felszabaduljon, azonban biztosítja, magas gyomor pH érték mellett is, vagy akár a vékonybélbe jutva felszabaduljon. A bevont szemcsékből a megfelelő segédanyagokkal szájban széteső tabletták állíthatók elő [10].

Egy másik szabadalomban cefpodoxim proxetil tartalmú granulátum ízfedését valósították meg szintén fluidizációs eljárással. A hatóanyagot és a szükséges segédanyagokat (kötóanyag, egyéb anyagok) először mikrokristályos cellulózra porlasztották, majd a kapott granulátumot bevonták Eudragit® RD 100, Kollicoat® IR, és talkum vizes szuszpenziójával. Az Eudragit® RD 100 egy pH-értéktől függetlenül, gyorsan feloldódó filmet képző segédanyag, melynél a nátrium-karboximetil-cellulóz komponens biztosítja a gyors feloldódást. A Kollicoat® IR egy vízben gyorsan oldódó kopolimer. A két segédanyag kombinálásával ízfedett granulátum hozható létre, melyből orális adagolás során azonnali hatóanyag-felszabadulás valósul meg [11].

Egy granulátum bevonatának minőségét többretegű bevonással javítani lehet, ezáltal elkerülhető a rosszul bevont szemcsékből kioldódott hatóanyag keserű ízének megjelenése. Az első réteg bezárja a hatóanyagot a bevonatba. Szerves oldó-

I. táblázat

Ízfedési eljárások során használt néhány segédanyag és fontosabb jellemzőik

Segédanyag	Kémiai szerkezet	Jellemzők
Eudragit® E 100	dimetilaminoetil-metakrilát, butil-metakrilát, és metil-metakrilát	kationos kopolimer, mely pH 5,0 alatt oldódik, pH 5,0 fölött permeábilis (duzzad)
Eudragit® RS 100	etil-akrilát, metil-metakrilát, és kis mennyiségben kvaterner ammónium csoporttal észterezett metakrilsav	oldhatatlan, alacsony permeabilitású kopolimer, mely pH-független módon duzzad; nyújtott hatású
Kollicoat® IR	polivinil-alkohol, polietilén-glikol	vízben oldódó, filmképző kopolimer; azonnal oldódó
Kollicoat® SR 30D	polivinil-acetát	polimer alacsony viszkozitású diszperzióban; rugalmas film; pH független nyújtott hatóanyag-leadás
Kollicoat® MAE 30 DP	metakrilsav, etil-akrilát	kopolimer vizes diszperzióban; bélben oldódó bevonatot képez, savas pH mellett nem oldódik
Compritol® 888 ATO	glicerín-dibehenát	magas olvadáspontú, lipofil segédanyag orális gyógyszer-formákhoz; nyújtott hatóanyag-leadás
Dynasan® 116	glicerín-tripalmitát	mikrokristályos triglicerid lubrikáns hatással; kevésbé befolyásolja a tabletták szétesését

szert alkalmazva meggátolható, hogy a vízzeloldékony hatóanyag bediffundáljon az első rétegbe. A második réteg alkalmas az első rétegen előforduló repedések, pórusok befedésére, és vízzáró szerepet is betölthet. Egy leírásban fluidizációs bevonáshoz olyan polimereket választottak, melyek vízben gyengén oldódnak, oldódnak viszont a gyomor savas pH értékén. Első bevonó réteggént Eudragit® E 100 és magnézium-sztearát acetonos oldatát használták, második bevonó réteggént pedig cellulóz-acetát polimert [12].

Egy másik szabadalmi leírásban egy köztes réteget említenek a hatóanyag tartalmú mag és az ízfedő réteg között. A külső, ízfedő réteg a szájon normál körülmények között nem oldódik, viszont oldódik 6,5-ös pH-értékű közegben. A köztes réteg kialakításának lényege, hogy egy egyszeres, de vastagabb ízfedő réteget nem feltétlenül célszerű alkalmazni, mivel befolyásolhatja a hatóanyag-fel szabadulást. A kettős réteggel viszont nagyobb valószínűséggel érhető el megfelelő ízfedés. Külső réteggént hasznos lehet az Eudragit® E 100 segédanyag, mely köztes réteg nélkül, permeabilitása miatt nem mindig biztosít tökéletes ízfedést. Gatifloxacin ízfedését valósították meg egy etilcellulóz és hidroxipropil-cellulóz tartalmú köztes, és egy Eudragit® E 100 és magnézium-sztearát tartalmú ízfedő réteggel [13].

Szintén az Eudragit® E 100 polimert alkalmazták pirenzepin-hidroklorid és oxibutinín-hidroklorid modell hatóanyagok ízfedésére. A hatóanyagot összekeverték a kopolimerrel, majd 10%-nyi etilalkoholt adtak a keverékhez. A keletkezett gélből extrúzióval granulátumot képeztek, majd az alkoholt elpárologtatták és a megszilárduló gél mozsárban aprították. A granulátumból cellulóz, hidroxipropil-cellulóz (L-HPC) és lubrikáns hozzáadása után, gyorsan széteső, ízfedett tablettákat állítottak elő [14].

A kroszkarmellóz-nátrium szuperdezintegráns felhasználható ízfedési célokra is. Ez a térhálósított, higroszkópos polimer vízben nem oldódik, viszont víz hatására nagymértékben képes duzzadni. A kroszkarmellóz-nátrium vizes szuszpenziójával fluidizációs bevonást végeztek közvetlenül hatóanyag kristályokon, így egy speciális bevonatot alakítottak ki. A hatóanyag szemcsemérete ezért célszerűen 50 és 500 µm között kell, hogy legyen, hogy a megfelelő méretű kristályokon a segédanyag megtapadhasson. A kroszkarmellóz-nátrium jobb tapadásának érdekében kötőanyag adható a bevonó szuszpenzióhoz (pl. etilcellulóz, poli-vinilpirrolidon), valamint lágyítószer (pl. PEG, propilén-glikol, glicerín), hogy a szemcsék kezelése során a bevonat ne károsodjon. A szuperdezintegráns az ízfedésen túl a granulátumból készült tabletták gyors szétesését is biztosítja [15].



Egy szabadalmi leírásban olyan ízfedési eljárást mutattak be, mely három alapvető összetevőből áll: (i) egy vízben oldhatatlan mátrix-képző anyagból; (ii) egy filmképző anyagból; (iii) egy vízoldékony kötőanyagból. Az oldhatatlan mátrix-képző anyag lehet például cellulóz, vagy ioncserélő gyanta, filmképző anyag lehet az etilcellulóz, kötőanyag pedig a poli-etilén-glikol (PEG). A lágyító anyagból, vízből, etilcellulóz vizes diszperzióból (Aquacoat® ECD), és PEG 3350 kötőanyagból szuszpenziót állítottak elő, majd a keverékhez loperamid HCl hatóanyagot és ioncserélő gyantát (Amberlite® IRP 64) adtak. A szuszpenziót vákuum alatt, 65 °C-on bepárolták, majd a száraz port őrölték és átszitálták, így egy ízfedett granulátumot nyertek [16].

Ízfedésre használható az olvasztásos-extrúziós granulálás, lipofil, alacsony olvadáspontú segédanyagok felhasználásával. A lipofil anyagok vízben nem oldódó barriert képeznek a keserű hatóanyag körül, így abból a szájban való tartózkodási idő alatt nem szabadul fel jelentős mennyiségű hatóanyag. Egy szabadalmi leírásban különféle alacsony olvadáspontú segédanyagokat (pl. Compriol® 888 ATO, Dynasan® 116) alkalmaztak ízfedő bevonatként. A kiindulási anyagokat (hatóanyag, lipofil segédanyag, 1% koloid szilícium-dioxid) összekeverték és a részlegesen megolvasztott rendszert fűthető, iker-csavaros extrudáló készülékkel extrudálták, ezután alacsony szemcseméretű pelleteteket készítettek. A módszerrel sikeresen megvalósították többek között az enrofloxacin és a prazikvantel ízfedését [17].

A gyomor-bél rendszer károsodását okozó nem-szteroid gyulladáscsökkentő szerek ízfedését hidrogénezett lecitinnel (fő összetevője a hidrogénezett foszfátidil-kolin) végezték el, melyekből gyorsan széteső tablettákat állítottak elő. A hatóanyagot a lecitinhez, koloid szilícium-dioxidhoz (lubrikáns) és kötőanyaghoz adták (poli-vinilpirrolidon), majd száraz granulálást végeztek. Ezután megfelelő segédanyagokkal gyorsan széteső tablettákat állítottak elő. A hidrogénezett foszfátidil-kolin komponens nemcsak az ízfedést segítette, hanem növelte a hatóanyagok biohasznosulását és kísérleti állatokon csökkentette a gyomor-bél rendszer károsodását is [18].

A fagyasztva-száritás az egyik első technológia volt, amit gyorsan széteső tabletták előállítására alkalmaztak. Az eljárás során igen porózus tabletták keletkeznek, mely vízzel érintkezve másodpercek alatt feloldódik/szétesik, azonban a gyógyszerforma speciális csomagolást igényel. Ezzel a techno-

lógiával granulátumot is elő lehet állítani, amely aztán gyógyszerformába foglalható. Egy szabadalmi leírásban piroxikám tartalmú, fagyasztva-száritott, ízfedett granulátum előállítását dolgozták ki. Mivel a piroxikám vízben gyakorlatilag oldhatatlan, ezért a megfelelő biohasznosulás érdekében a hatóanyag  $\beta$ -ciklodextrinnel alkotott komplexet használták, ami azonban keserű ízű a ciklodextrin oldékonyságfokozó hatása miatt. Ezért olyan formulációt állítottak elő, mely dextróz töltőanyagot, és az ízfedés céljából szerves sav (citromsav) és megfelelő kötőanyag (pektin) kombinációját tartalmazta. A segédanyagokból vízbázisú gélt állítottak elő, melyben a hatóanyag ciklodextrin-komplexét homogenizálták, majd az oldószert fagyasztva szárítással távolították el [19].

Keserű ízű hatóanyagok mikrokapszulázással is bevonhatók. A mikrokapszulázási eljárások többféleképpen csoportosíthatók. Az egyik csoportosítás három alapvető módszert ír le: (i) oldószer extrakció/elpárologtatás (röviden oldószer eltávolítás); (ii) fázis szeparáció (koacerváció); (iii) porlasztva szárítás. A módszerek közül az oldószer eltávolításos módszer előnye a másik két módszerrel szemben, hogy alkalmazható hőérzékeny anyagok esetén is, és nem marad vissza nagymennyiségű oldószer, illetve koacervátó anyag a létrejött mikrokapszulában [20].

Az oldószer eltávolításos módszer során a hatóanyag és egy mátrixképző anyag szerves oldószerekkel készült oldatát vagy diszperzióját emulgeálják vele nem elegyedő vizes fázisban, ahol a szerves fázis cseppei „megszilárdulnak” azáltal, hogy a szerves oldószer diffúzió során eltávozik a cseppekből. Ez történhet azáltal, hogy a szerves fázis az emulgeált rendszerből fokozatosan kidiffundál a vizes fázisba (oldószer extrakció), vagy azáltal, hogy a szerves fázis eltávozását párologtatással elősegítik (oldószer elpárologtatás) [20].

Ibuprofén tartalmú mikrokapszulákat állítottak elő oldószer eltávolításos módszerrel. A hatóanyagot és a vizsgált bevonó polimereket (Eudragit® RS 100, Eudragit® RL 100) etanolban feloldották, a vizes fázisban emulgens anyagot szuszpendáltak, majd az alkoholos oldatot kevertetés mellett a vizes fázishoz öntötték. Az alkoholos fázis azonnal apró cseppekké esett szét, majd az oldószer kidiffundálásával apró gyöngyökként szilárdult meg. Megállapították, hogy az RS 100 típusú segédanyag jobban képes volt elnyújtani a hatóanyag-felszabadulást az RL 100 típusúval összehasonlítva, mivel kevesebb mennyiségben tartalmazott kvaterner ammónium csoportot, ezáltal a perme-

abilitása is alacsonyabb volt. Az alkalmazott emulgens típusa és HLB-értéke nagymértékben befolyásolta a mikrokapszulák szemcseméretét és alakját, így a hatóanyag-felszabadulást is [21].

### 2.3.2. A hatóanyag komplexbe vitele

#### 2.3.2.1. Komplexképzés ciklodextrinekkal

A ciklodextrinek speciális szerkezetüknek köszönhetően számos hatóanyag-molekulával képesek komplexet kialakítani. Ciklodextrineket az esetek egy jelentős részében rosszul oldódó, ezért rossz biohasznosulású molekulák oldékonyságnövelésére használják, speciális tulajdonságaik miatt. A gyógyszer-technológiában a hét glükopiranoz egységből álló,  $\beta$ - ciklodextrint használják leggyakrabban, amely pl. triamterennel együtt őrölve a vízben rosszul oldódó hatóanyag oldódási sebességét jelentősen megnövelte, mivel a molekula és a ciklodextrin belső, hidrofób ürege között kölcsönhatás alakult ki, a ciklodextrin külső, hidrofíli része pedig vizes közegben megfelelő hidratációt biztosított a komplexnek [22].

Az oldékonyságnövelő hatás ellenére ciklodextrinek alkalmasak keserű anyagok ízfedésére, ugyanis nagy stabilitású hatóanyag-segédanyag komplexek kialakulása esetén az oldott állapotú, szabad hatóanyag-koncentráció alacsony lesz, a komplexbe vitt hatóanyag pedig nem lép jelentős kölcsönhatásba az ízlelőbimbók receptoraival [23].

Különböző módokon lehet ciklodextrin molekulákkal ízfedést megvalósítani. A módszerek közé tartozik a nedves granulálás, az oldószerből történő együttes kristályosítás, valamint a hatóanyag és a ciklodextrin oldatának porlasztva szárítása [23]. Természetesen csak olyan hatóanyagok íze fedhető el ciklodextrinekkal, melyek komplexbe vihetők vele. Jelenleg, többek között, a cetirizin és a nikotin  $\beta$ -ciklodextrinnel alkotott ízfedett komplexeiből készült gyógyszerek vannak forgalomban [23].

Egy szabadalmi leírásban részletesen kitérnek azokra a szempontokra, melyeket az *in vivo* keletkező ciklodextrin komplexeknél kell figyelembe venni. *In vivo* komplexképződés esetén, az ízfedéshez nem szükséges a hatóanyagnak a formulációban komplex formában lenni. A gyógyszerformából a szételés után mind a hatóanyag, mind a ciklodextrin elkezd a szájból kioldódni, és a két anyag megfelelő aránya esetén a gyors komplexképződés miatt olyan alacsony lesz a szabad hatóanyag-koncentráció, hogy az nem fog keserű ízt kiváltani. A legtöbb esetben, önmagában a ciklodextrin-hatóanyag fizikai keverék nem nyújt meg-

felelő ízfedést. A szabadalmi leírás lényege egy olyan gyógyszerforma, melyből a hatóanyag a szájból elnyúlva szabadul fel, a ciklodextrin pedig gyorsan feloldódik, így az oldott hatóanyag - oldott ciklodextrin arány megfelelően alacsony lesz. A hatóanyag kioldódás-lassításának módszere lehet, ha azt multipartikuláris rendszerbe foglalják, vagy bevonatot alkalmaznak a hatóanyag körül. A ciklodextrin oldódási sebességét a szemcseméret csökkentésével, vagy amorf állapotban való alkalmazásával lehet növelni [24]. Ezen felül léteznek nagy vízdoldékonyságú, kémiai módosított ciklodextrin származékok is [25]. Az ilyen formulációk előnye, hogy az eljárással ízfedett rágótabletták is készíthetők, mivel a szájból kioldott hatóanyag-mennyiséget azonnal megköti az oldott állapotban lévő ciklodextrin.

#### 2.3.2.2. Komplexképzés ioncserélő gyantákkal

Hatóanyagokat komplexbe lehet vinni ioncserélő gyanták segítségével is. Kationcserélő gyanták bázikus anyagokkal alakítanak ki komplexet, míg anioncserélő gyanták savas karakterű anyagokkal. Az ionos csoportok alapján a gyanták csoportosíthatók erősen vagy gyengén savas ill. bázikus típusokba, morfológiai szerkezetük alapján pedig gél vagy pórusos típusokba sorolhatók. A nagymértékben térhálósított, gél-típusú gyanták esetén problémát jelenthet a nem teljes hatóanyag-felszabadulás, más esetekben meg a nem megfelelő ízfedés okozhat gondot, ezért a komplex körül általában bevonatot alkalmaznak. A gyanta-hatóanyag komplex bevétele után a hatóanyag a gyomorban vagy a vékonybélben, a jelen levő ionok hatására fokozatosan szabadul fel [26].

A gyógyszer előállítása során a hatóanyag megkötődése a gyantán egy egyensúlyi folyamat, mely diffúziós lépést is magában foglal. A reakció végbemenetelének ideje függ többek között az ioncserélő gyanta szemcseméretétől és térhálósítottsági fokától is, mely tulajdonságok a hatóanyag-leadás sebességét is meghatározzák. A gyanta szemcseméretének és térhálósítottsági fokának növekedésével a hatóanyag-leadás sebessége csökken, amely szintén a diffúziós lépés jelentőségére utal [27].

Hatóanyaggal egyszerűen feltölthetők az ioncserélő gyanták, azáltal hogy a gyantát a hatóanyag oldatában kevertetik. A reakció során az ioncserélő gyantán levő ionok az oldatba kerülnek, mialatt a hatóanyag fokozatosan megkötődik, az egyensúlyi állapot kialakulásáig. A reakciót teljessé lehet tenni, ha a reakcióközeget időről-időre



tiszta hatóanyag-oldatra cserélik, így a gyantából kioldódott ionokat eltávolítják a rendszerből [26]. Ezután a kapott komplexet általában szűrik, desztillált vízzel mossák, majd szárítják. A gyógyszerészeten gyakran alkalmazott ioncserélő gyanták közé tartozik az Amberlite® IRP-64 (gyengén savas), az Amberlite® IRP-69 (erősen savas), és a Dowex® 1X (erősen bázikus).

Bevonatot alkalmazva, ioncserélő gyanták segítségével sikeres ízfedés valósítható meg. A bevonat vastagságának növelésével a hatóanyag-felszabadulás elnyújtható. A poli-vinilacetát alapú bevonó diszperzió (Kollicoat® SR 30D) minimális filmképző hőmérséklete 18 °C. Lágyítószer nélkül is alkalmazható, de lágyítószerrel sokszorosára nő a rugalmassága, amely igen fontos pl. a tablettázásnál, mert a törekeny bevonat könnyen sérül. Egy vizsgálatban különböző bevonó anyagokat alkalmaztak hatóanyag-ioncserélő gyanta komplexek ízfedésére. Etilcellulózzal készült bevonatok esetén a granulálás és a tablettázás nagymértékben befolyásolta a hatóanyag-kioldódást a gyantakomplexből a bevonat mechanikai sérülése miatt, melyek pásztázó elektronmikroszkópos képek alapján jól észlelhetők voltak. A poli-vinilacetát bevonat esetén azonban a granulálás nem okozott eltérést a kioldódási profilban és a tablettázásra sem volt érzékeny egy bizonyos présnyomásig, azaz a mechanikai behatásoknak sokkal jobban ellenálló bevonat képződött [28].

Mivel a polimer bevonatok jelentős része érzékeny az erős mechanikai behatásra, ezért különböző lágyítószerket alkalmaznak, többretegű bevonást végeznek, vagy alacsony présnyomáson tablettáznak, hogy az ízfedés hatékonysága ne romoljon a gyártási folyamatok során. Az alacsony présnyomású tablettázás azért is célszerű, mert gyorsan széteső tabletták esetén a magas tablettaporozitás elősegíti a gyors vízfelvételt és szétesést.

Ioncserélő gyanták esetén alkalmazott bevonatok integritásának megóvása és a gyorsan széteső tulajdonság biztosítása érdekében ún. nagymértékben plasztikus granulátumot fejlesztettek ki, amit azután alacsony préselő mellett préseltek. A granulátum három fő összetevőből állt; egy plasztikus anyagból, egy vízfelszívást elősegítő anyagból és egy kötőanyagból. Előnyös porózus, plasztikus anyag pl. a Maltrin® QD sorozat, egy speciális, szivacsos szerkezetű maltodextrin, melynek igen jók a préselhetőségi tulajdonságai és nagymértékű plasztikus deformációra képes. A vízfelszívást elősegítő anyag segíti a gyors tablettaszétesést; erre a célra magas vízőldékonyságú szén-

hidrátok megfelelőek, pl. a Mannogem® EZ (porlasztva szárított mannit). Kötőanyagként olyan oldat választandó, ami nem oldja fel a komponenseket, így a tabletták magas porozitását is fenntartja a nedves granulálás után. Ezért magas koncentrációjú viszkózus cukoroldatot használtak a granulátum előállításához, melyből jó mechanikai tulajdonságokkal rendelkező, gyorsan széteső tablettákat állítottak elő alacsony préselő mellett [29, 30].

#### 2.3.2.3. Komplexképzés egyéb anyagokkal

A ciklodextrinek és ioncserő gyanták mellett különféle anyagok alkalmazhatók hatóanyagok komplexbe vitelére. Rozsnyay Mátyás gyógyszerész már a 19. században megvalósította a kinin ízfedését tannát komplex alkalmazásával. A kinin csersavas sója egészen az V. Magyar Gyógyszerkönyv megjelenéséig hivatalos volt [31]. Csersavat alkalmaztak továbbá brómfeniramin-maleát ízfedésére és nyújtott hatóanyagleadású gyógyszerforma kifejlesztésére. Az ízfedés létrejöttét műszeres módszerrel, ún. elektromos nyelvvel ellenőrizték [32]. Specifikus kölcsönhatást mutattak ki difenhidramin és a poliglutaminsav  $\alpha$ -helikális konformere között. Olyan erős ionos kölcsönhatás alakult ki a két molekula között, mely nagymértékben képes volt visszatartani a hatóanyag kioldódását savas pH mellett. A komplex gyengén savas, vagy semleges körülmények között nem volt stabil, a hatóanyag gyorsan felszabadult. Az  $\alpha$ -hélix kialakulásának a hajtóereje valószínűleg a poliglutaminsav karboxil csoportjainak savas környezetben történő protonálódása, ami a láncok közötti taszítóerő csökkenését okozza. Ez a konformáció igen erős kölcsönhatásba lépett a vizsgált hatóanyaggal, azonban más, hasonló szerkezetű molekulákkal nem [33].

### 3. Az ízfedés hatékonyságának ellenőrzése

A gyógyszeranyagok jelentős része keserű ízű, a szervezet ezáltal jelzi a potenciálisan toxikus anyagok jelenlétét. Már a gyógyszerfejlesztés korai fázisaiban előnyös lehet információhoz jutni egy új anyag ízét illetően, illetve meghatározni azokat a segédanyagokat, melyekkel pl. egy folyékony, orális gyógyszerforma ízét elfogadhatóbbá lehet tenni [34]. Adott esetben nagyszámú, még toxikológiailag még nem vizsgált molekulát kell értékelni, melyeket humán vizsgálatokba bevonni nem lehet. Ezért igény mutatkozik olyan műszeres módszerekre, melyek objektív, jól reprodukálható eredményt nyújtanak egy molekula vagy egy ösz-





szetett rendszer ízét illetően, képesek az alapízék egymástól való megkülönböztetésére, és magas korrelációval adják vissza a humán ízértékelési vizsgálatok során kapott értékeket [35].

### 3.1. Az ízlelőbimbók kölcsönhatása különféle ízű anyagokkal a szájban

Egy adott anyagot íz szempontjából specializálódott neuroepitélialis sejtek észlelnek a szájban, melyek 40-100-as csoportokba rendeződve az ízlelőbimbókat alkotják [36]. Az ízérzékelés mechanizmusának folyamatos kutatása során azonosították az öt alapíz (sós, savanyú, keserű, édes, umami) ízérzékelő receptorait, és számos jelátviteli útvonalat. Az umami, az édes és a keserű ízű anyagokkal hét transzmembrán doménnel rendelkező receptorok hatnak kölcsön, melyek intracellulárisan G-fehérjével vagy G-fehérje kapcsolt receptorokkal állnak kapcsolatban. Feltételezik, hogy a savanyú anyagok ízének közvetítésében a PKD1L3-PKD2L1 nevű csatorna vesz részt. A sós íz receptorát illetően két receptortartanak fontosnak. Az amilorid-szenzitív epitélialis  $\text{Na}^+$ -csatorna lehetővé teszi  $\text{Na}^+$ -ionok számára a bejutást az ízérzékelő sejtek membránjába. Az amilorid-inszenzitív vanilloid receptor-1 variáns pedig egy nem szelektív kation-csatornaként működik. Nem egyértelmű, hogy vajon ezek a csatornák szolgálnak-e a sós íz receptoraként [37].

### 3.2 Mesterséges érzékelők

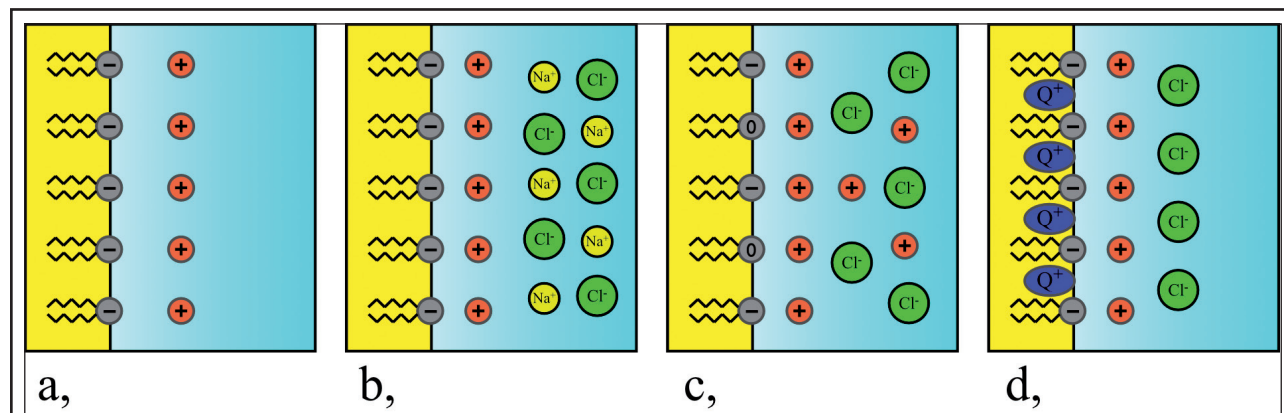
Mesterséges ízérzékelés céljából igen különböző elektronikus rendszereket fejlesztettek ki [38], azonban legtöbbjük olyan elektroanalitikai mérési módszeren alapszik, mint a potenciometria, az

amperometria, vagy a voltammetria, melyek közül a legelterjedtebb a potenciometria [39].

Még a hetvenes években felfedezték, hogy sós és savanyú anyagok hatására marhanyelv epitéliumából kivont lipidekkel impregnált szűrőpapír membránpotenciálja hasonlóan változott meg, mint az ízérzékelő receptoroké *in vivo* [37]. Jelenleg két mesterséges ízérzékelő rendszer van kereskedelmi forgalomban, az Alpha MOS cég (Franciaország) Astree nevű elektromos nyelve, és az Insent cég (Japán) TS-5000Z ízérzékelő rendszere. Mindkét rendszer potenciometriás elven működik, azonban az érzékelők tulajdonságai, és a kapott adatok feldolgozása némileg eltér egymástól [40].

Az Insent cég által kifejlesztett potenciometriás elven működő ízérzékelő szenzorok alapját speciális membránok adják, melyek legfontosabb összetevői különféle mesterséges lipidek és lágyítószeresek. A potenciometriás mérés során az indikátorelektrod ilyen speciális lipid-membrán alapú elektród, referenciaként pedig Ag/AgCl elektródot használnak. Az alkalmazott lipidek, mivel hidrophil és hidrophób csoportokat is tartalmaznak, a vizsgált anyagokkal elektrosztatikus és hidrophób kölcsönhatásba is léphetnek. Egy ilyen membránt vizes oldatba helyezve a lipid összetevő savas csoportjairól protonok disszociálnak le negatív töltésű membránfelszínt hagyva hátra (1. ábra). Ezáltal egy elektromos kettős réteg jön létre, melyet különböző anyagok az oldatba jutva módosítani képesek, emiatt pedig a műszer potenciálváltozást regisztrál [37].

Savas vagy sós anyagokat juttatva a membrán tartalmú oldatba a membránpotenciál megváltozik, és a változások jó egyezést mutatnak az elméletileg várt értékekkel. Sós ízű anyagok megvál-



1. ábra: Különféle ízű anyagok kölcsönhatása az elektromos kettős réteggel; a, az elektromos kettős réteg (EKR) kiindulási állapota; b, sós anyag ( $\text{NaCl}$ ) hatása az EKR-re; c, savanyú anyag ( $\text{HCl}$ ) hatása az EKR-re; d, keserű anyag (kinin-hidroklorid) hatása az EKR-re [Kobayashi Y. et al.: *Sensors*, 10, 3411-3443 (2010) alapján]



toztatják az oldat ionerősségét, és ezáltal a membránpotenciált is (1. ábra, b), savas karakterű anyagok pedig visszaszorítják a membrán felszínén levő savas csoportok disszociációját (1. ábra, c). Késérő anyagok esetén összetettebb folyamat játszódik le, ugyanis általában ezeknek az anyagoknak, mint a gyógyszermolekulák többségének, ionizálható és hidrofób részük is van. Kimutatták, hogy ezek a molekulák hidrofób részükkel beépülnek a membránlipidek közé, míg a töltött részükkel a folyadékfázis felé fordulnak, ezáltal módosítják a mesterséges membránok potenciálját. A membránpotenciál-változásokat ezután az adott anyag ízére vonatkozó kvalitatív és kvantitatív információkra lehet lefordítani [37].

Az Insent cég TS-5000Z készüléke olyan szenzorokat tartalmaz, melyek többé-kevésbé szelektíven reagálnak egy adott ízű anyagra (pl. nátrium-glutamátra, amivel gyakran az umami ízt modellezik, csak az umami szenzor reagál jelentős mértékben, a többi nem) [37]. A készülék alapja egy többkomponensű, potenciometriás érzékelő rendszer, ahol mindegyik érzékelő egy adott ízű anyag érzékelésére van optimalizálva [40].

Az Alpha MOS Astree nevű készüléke is potenciometriás alapú, hétféle szenzorból, és egy Ag/AgCl referenciaelektrodból áll. Az Astree érzékelői kereszt-szelektívek, azaz egy adott ízű anyagra (pl. keserű), mindegyik szenzor reagál kisebb-nagyobb intenzitással. Ebből következik, hogy a potenciálváltozásokat nem lehet közvetlenül értékelni, a 7 szenzor jeléből főkomponens analízissel vagy egyéb többváltozós módszerrel lehet értékelhető információkat kinyerni [40].

Az Astree szenzorai az ún. kémiaiailag módosított tervezérlésű tranzisztor technológián alapulnak (ChemFET), mely az ionszelektív tervezérlésű tranzisztor (ISFET) technológiához hasonlít [39]. A ChemFET szenzorok két nagy vezetőképességű félvezető régióból, egy szigetelő rétegből, és a szigetelő rétegen levő érzékelő membránból állnak [40]. Különböző anyagok kölcsönhatásba lépve az érzékelő membránnal megváltoztatják a tranzisztoron levő feszültséget, így az anyag ízbeli tulajdonságaira szintén feszültségváltozás alapján lehet következtetni, ahogy a lipid-membrán szenzoroknál is.

### 3.3. Az elektromos nyelv alkalmazásai

A mesterséges ízérzékelő rendszereknek megvan a maguk korlátai és további fejlesztésekre szorulnak, ám ennek ellenére igen nagyszámú

gyógyszerészeti [40], élelmiszeripari [41], és egyéb alkalmazásokat végeztek el velük, valamint a különféle rendszerek fejlesztése folyamatosan halad.

Tizennégy kereskedelmi forgalomban levő ibuprofén szuszpenziót vizsgáltak meg, melyek 2 % ill. 4 % hatóanyagot, illetve különböző segédanyagokat tartalmaztak. A TS-5000Z rendszer képes volt a különböző formulációkat megkülönböztetni, a változásokat főként a nátrium sók, az édesítők, és a konzerválószerke okozták. A vizsgálatot végzők szerint az adatok arra utalnak, hogy a rendszer alkalmas lehet generikus készítmények kifejlesztésének elősegítésére ízesített gyógyszerek esetén [42].

A mikrokapszulázás ízfedési hatékonyságát vizsgálták laboratóriumi körülmények között készült szenzorokkal. Roxitromicin és ibuprofén hatóanyagokat Eudragit® L 30 D-55 és hidroxipropilmetilcellulóz segédanyagokkal vontak be porlasztva szárítás során, majd az ízfedés hatékonyságát vizsgálták. Nyolc típusú ionszelektív elektródból készült rendszert építettek ki, mellyel a formulációkat vizsgálták. A kapott adatokat főkomponens analízisnek vették alá, és azt találták, hogy a kiépített rendszer alkalmas lehet a mikrokapszulázás ízfedő hatékonyságának kimutatására [43].

Kinin-hidroklorid ízfedését vizsgálták a TS-5000Z rendszerrel, főkomponens analízissel kiegészítve, ahol az ízfedést különféle segédanyagok hozzáadásával próbálták megvalósítani, folyékony gyógyszerformát létrehozva. Az ízfedés során természetes és mesterséges édesítőket, ioncserélő gyantákat és vízdoldékony komplexképzőket (ciklodextrinek és maltodextrin) alkalmaztak, az eredményeket az *in vitro* adatok alapján értékelték ki [44].

Az *in vitro* mérési módszernek különösen nagy szerepe lehet toxikus hatóanyagok esetén, mivel ahhoz, hogy az ízérzet kialakuljon, a hatóanyag-nak oldott állapotban kell lennie a szájüregben, ami egyben azt is jelentené, hogy *in vivo* kísérletek során a bukkális membránon keresztül fel tudna szívódni, és szisztémás mellékhatásokat okozhatna.

## 4. Összegzés

Szilárd gyógyszerformák jelentős részénél a hatóanyagok sokszor igen keserű íze nem jelent problémát, mivel a gyógyszerforma szájüregben való tartózkodási ideje rövid, ezért jelentős mennyiségű hatóanyag nem oldódik ki a szájban. Azonban

ma már egyre nagyobb számban alkalmaznak olyan szilárd, orálisan alkalmazott gyógyszerformákat, melyeket csak a gyógyszer szétesése után kell lenyelni (szájban széteső tabletták, bukkális filmek, stb.), így az oldott állapotú hatóanyag megjelenik a szájüregben. Mivel ezáltal a gyógyszerek többsége igen keserű ízű lenne, ezért az elmúlt évtizedekben rendkívül sokféle új ízfedési eljárást dolgoztak ki és szabadalmaztattak. Az eljárásokkal kapcsolatban az *in vitro* kiértékelés igénye is felvetődött, mivel a humán vizsgálatokkal ellentétben a műszeres módszerek jobban reprodukálhatók, olcsóbban kivitelezhetők és etikai problémákat sem vetnek fel. Mivel az emberi ízérzékelés mechanizmusa igen összetett, többlépcsős folyamat, a jelenlegi, viszonylag egyszerű műszeres módszerek még csak korlátozott megbízhatósággal alkalmazhatók a gyakran sokféle összetevőt tartalmazó gyógyszerkészítmények vizsgálatára.

#### IRODALOM

1. <http://www.intecpharma.com/accordion-pill.html> [2012. május]
2. Nunn, T., Williams J.: Brit. J. Clin. Pharmacol., 59, 674-676 (2005).
3. Carnaby-Mann, G., Crary, M.: Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg., 131, 970-975 (2005).
4. Jeong, S., Kimura, S., Fu, Y., Park, K.: US Patent Application, 2006/0115529 A1 (2006).
5. Sohi, H., Sultana, Y., Khar, R. K.: Drug. Dev. Ind. Pharm., 30, 429-448 (2004).
6. Fu, Y., Yang S., Jeong, S. H., Kimura, S., Park, K.: Crit. Rev. Ther. Drug, 21, 433-475 (2004).
7. Pandya, H. B., Callahan, T. P.: US Patent, 5837286 (1998).
8. Keast, R. S. J., Breslin, P. A. S.: Pharm. Res., 22, 1970-1977 (2005).
9. Kluschanzoff, H.: World Intellectual Property Organization, WO 2010/119009 A1 (2010).
10. Chenevier, P., Marechal, D.: European Patent Specification, EP 1587496 B1 (2009).
11. Gandhi, R., Issa, C., Malik, R.: US Patent Application, 2006/159758 A1 (2006).
12. Nichols, W. M., Lee, W., Kulkarni, N.: US Patent Application, 2007/0098746 A1 (2007).
13. Holt, K. E., Khankari, R. K., Hontz, J.: US Patent, 6740341 B1 (2004).
14. Ishikawa, T., Watanabe, Y., Utoguchi, N., Matsumoto, M.: Chem. Pharm. Bull., 47, 1451-1454 (1999).
15. Augello, M., Dell, S. M., Reier, G. E., Stamato, H. J., DiMemmo, L. M.: US Patent, 6099865 (2000).
16. Becicka, B. T., Michalson, E. T.: US Patent Application, 2007/0286903 A1 (2007).
17. Kanikanti, V.-R., Hamann, H.-J., Kleinebudde, P., Michalk, A., Reitz, C.: US Patent Application, 2010/0197571 A1 (2010).
18. Ronchi, C., Ceschel, G., Astulfony, M.: World Intellectual Property Organization, WO 2008/037795 A1 (2008).
19. Plouvier, T., Kilhoffer, D., Le Pelletier-Feuillet, E., Tubery, F.: World Intellectual Property Organization, WO 2005/094893 A2 (2005).
20. Freitas, S., Merkle, H. P., Gander, B.: J. Control. Release, 102, 313-332 (2005).
21. Perumal, D., Dangor, C. M., Alcock, R. S., Hurbans, N., Moopanar, K. R.: J. Microencapsul., 16, 475-487 (1999).
22. Arias, M. J., Moyano, J. R., Ginés, J. M.: Int. J. Pharm., 153, 181-189 (1997).
23. Szejtli, J., Szenté, L.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 61, 115-125 (2005).
24. Friesen, D. T., Lyon, D. K., Ketner, R. J., Chu, J. H.: US Patent Application, 2008/0075784 A1 (2008).
25. Szenté, L., Szejtli, J.: Adv. Drug Deliver. Rev., 36, 17-28 (1999).
26. Jeong, S., Kimura, S., Fu, Y., Park, K.: US Patent Application, 2006/0115529 A1 (2006).
27. Jeong, S. H., Park, K.: Int. J. Pharm., 361, 26-32 (2008).
28. Jeong, S. H., Park, K.: Int. J. Pharm., 353, 195-204 (2008).
29. Fu, Y., Pai, C. M., Park, S. J., Seomoon G., Park K.: US Patent, 7749533 B2 (2010).
30. Fu, Y., Jeong, S. H., Park, K.: J. Control. Release, 109, 203-210 (2005).
31. [http://www.ib.mgyt.hu/index.php?option=com\\_content&view=article&id=84:rozsnyay-matyas-elet-rajza&catid=61:rozsnyay-toerteneti-attekintes&Itemid=100039](http://www.ib.mgyt.hu/index.php?option=com_content&view=article&id=84:rozsnyay-matyas-elet-rajza&catid=61:rozsnyay-toerteneti-attekintes&Itemid=100039) [2012. június]
32. Rahman, Z., Zidan, A. S., Berendt, R. T., Khan, M. A.: Int. J. Pharm., 422, 91-100 (2012).
33. Agresti, C., Tu, Z., Ng, C., Yang, Y., Liang, J. F.: Eur. J. Pharm. Biopharm., 70, 226-233 (2008).
34. Legin, A., Rudnitskaya, A., Clapham, D., Seleznev, B., Lord K., Vlasov Y.: Anal. Bioanal. Chem., 380, 36-45 (2004).
35. Lorenza, J. K., Reo, J. P., Hendl, O., Worthington, J.H., Petrossian, V. D.: Int. J. Pharm., 367, 65-72 (2009).
36. Zheng, J. Y., Keeney, M. P.: Int. J. Pharm., 310, 118-124 (2006).
37. Kobayashi, Y., Habara, M., Ikezaki, H., Chen, R., Naito, Y., Toko, K.: Sensors, 10, 3411-3443 (2010).
38. Vlasov, Y., Legin, A., Rudnitskaya A.: Anal. Bioanal. Chem., 373, 136-146 (2002).
39. Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P., Breitzkreutz, J.: J. Pharm. Biomed. Anal., 55, 272-281 (2011).
40. Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P., Breitzkreutz, J.: Int. J. Pharm., 417, 256-271 (2011).
41. Escuder-Gilabert, L., Peris, M.: Anal. Chim. Acta, 665, 15-25 (2010).
42. Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P., Breitzkreutz, J.: J. Pharm. Sci., 100, 4460-4470 (2011).
43. Janczyk, M., Kutyla, A., Sollohub, K., Wosicka, H., Cal, K., Ciosek, P.: Bioelectrochemistry, 80, 94-98 (2010).
44. Woertz, K., Tissen, C., Kleinebudde, P., Breitzkreutz, J.: Int. J. Pharm., 400, 114-123 (2010).



